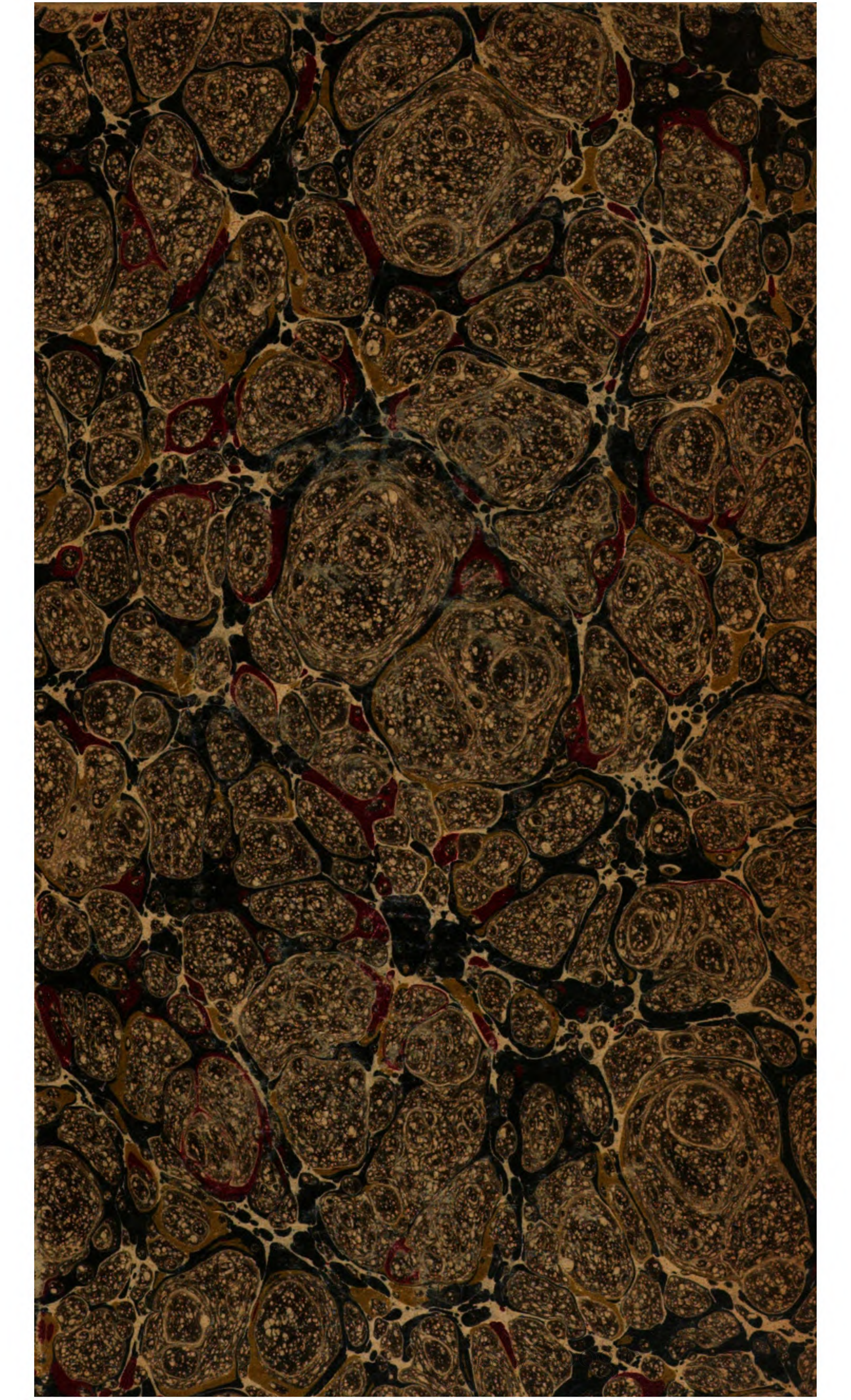





CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 726 113

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

FÜNFUNDVIERZIGSTER BAND.

MIT 44 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 5 TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1901.

Inhalt des fünfundvierzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 23. November 1900).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 7. Februar 1901).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 19. April 1901).

I.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Basel.

Höhenklima und Blutbildung.

Von

Professor A. Jaquet.

(Mit 1 Abbildung.)

In einer früheren, gemeinschaftlich mit Suter ausgeführten Versuchsreihe [1]) waren wir zum Resultat gekommen, dass im Gebirge die Gesammtblut-, resp. Hämoglobinmenge zunimmt, so dass die Vermehrung der Zahl der Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes in einer der Fingerspitze oder dem Ohr entnommenen Blutprobe als Ausdruck einer thatsächlichen Vermehrung des Blutfarbstoffes aufgefasst werden muss und nicht, wie Zuntz es glaubte, bloss auf eine veränderte Blutmischung zurückzuführen ist.

Die Frage nach der Ursache der im Gebirge constatirten Blutneubildung hatten wir in unserer damaligen Publication nicht berührt, eine Beantwortung derselben weiteren Versuchen überlassend.

Unsere nächste Aufgabe war somit eine systematische Untersuchung der verschiedenen im Gebirge in Betracht kommenden Factoren auf ihre eventuelle Wirkung auf die blutbildenden Apparate. Als hier in Betracht kommende Momente kennen wir augenblicklich nur die Temperatur, das Licht, die Lufttrockenheit und den Luftdruck. So beschlossen wir, die Wirkung dieser verschiedenen Factoren nach der in unserer letzten Arbeit beschriebenen Methode zu bestimmen. Diese Methode besteht bekanntlich darin, dass wir mit Hülfe einer rhythmisch arbeitenden Druck- und Saugpumpe unsere Versuchsthiere am Ende der Versuchszeit mit einer einprocentigen Kochsalzlösung durchspülten, indem wir die Einflusscanüle in die Aortenwurzel und die Ausflusscanüle ins rechte Herzohr einbanden, und den künstlichen Kreislauf so lange unterhielten, bis die ausfliessende Kochsalzlösung so gut wie blutfrei geworden war. In der ausge-

1) Suter und Jaquet, Höhenklima und Blutbildung, in Miescher's histochemischen und physiologischen Arbeiten. Leipzig 1897. S. 529; s. a. Ueber die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge, Corresp.-Blatt für Schweizer Aerzte 1898. Nr. 4.

flossenen Flüssigkeit konnte dann die Gesammtmenge des im Kreislaufapparat des Versuchsthieres enthaltenen Hämoglobins colorimetrisch mit Hülfe des Fleischl-Miescher'schen Hämometers bestimmt werden. Der Vortheil dieser Methode liegt darin, dass sie absolute Werthe giebt, und ihre Resultate nicht, wie bei der procentischen Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Ohrvenenblute, von einer eventuellen ungleichmässigen Blutvertheilung beeinflusst werden. Für die Einzelheiten der Methodik verweisen wir auf unsere frühere Publication.

Wenn auch ein directer Einfluss der Temperatur auf die Menge und Zusammensetzung des Blutes nicht wahrscheinlich erschien, so war ein solcher auch nicht ohne Weiteres von der Hand zu weisen. Unsere Kenntnisse von der Rolle der vasomotorischen Reactionen auf die Wachsthumsvorgänge im Organismus sind noch viel zu dürftig, als dass wir irgend welche Schlüsse darauf zu bauen im Stande wären. Auch hätten auf Analogien gebaute Schlussfolgerungen niemals die Beweiskraft des directen Experimentes gehabt.

Zur Bestimmung einer etwaigen Wirkung der Temperatur wurden 12 Kaninchen von zwei verschiedenen Würfen, aber in der gleichen Woche geboren und von demselben Züchter bezogen, zu Gruppen von je drei in vier gleichgrosse Käfige gebracht. Davon wurden zwei in einem geheizten Raume aufgestellt, in welchem die Temperatur beständig zwischen 13 und 16° C. gehalten wurde, während die zwei anderen Ställe mit ihren Insassen in einem gut ventilirten und hellen Souterrainraum untergebracht wurden, dessen Temperatur während der ganzen Versuchszeit 2—5° C. betrug. Da in diesem Raume die Feuchtigkeit der Luft grösser war, als im geheizten Zimmer, suchten wir im letzteren den Unterschied durch wiederholtes Besprengen des Bodens und Aufhängen nasser Tücher auszugleichen, bis nahezu gleicher Hygrometerstand wie im Souterrain erreicht wurde. Die Nahrung war für sämmtliche Thiere quantitativ und qualitativ die gleiche. Sie bestand aus Heu, feuchter Kleie und Brot.

Zu Beginn des Versuches befanden sich sämmtliche Thiere in einem schlechten Ernährungszustande, und die Blutuntersuchung ergab bei allen ziemlich niedrige Hämoglobinwerthe. Nach einer sechswöchentlichen Versuchszeit wurden die Thiere entblutet und die Gesammtmenge des Hämoglobins in der Spülflüssigkeit bestimmt. Während der Dauer des Versuches war bei sämmtlichen Thieren eine bedeutende, aber gleichmässige Zunahme des Körpergewichtes eingetreten; auch hatten Hämoglobin und Zahl der rothen Blut-

körperchen beträchtlich zugenommen. Zur besseren Uebersicht haben wir die Resultate dieser Versuchsreihe in folgender Tabelle zusammengestellt.

Kalte Kaninchen.

Nr.	Gewicht	Defibr. Blut aus der Carotis Blutkörperchen	Defibr. Blut aus der Carotis Hämoglobin %	Hämoglobin gesammte Menge	Hämoglobin pro Kilo Körpergewicht	Blutmenge	Blutmenge pro Kilo Körpergewicht
I	3000	5,848000	15,39	19,02	6,34	123,6	41,2
II	2540	6,060000	14,4	15,52	6,11	107,8	42,4
III	3020	5,664000	13,38	15,99	5,29	119,5	39,6
IV	2750	5,872000	13,84	15,89	5,77	114,8	41,7
V	3040	6,092000	13,54	16,75	5,51	123,7	40,7
VI	2790	5,368000	11,86	15,46	5,54	130,3	46,7
Durchschnitt:		5,817300	13,74		5,76		42,05

Warme Kaninchen.

Nr.	Gewicht	Blutkörperchen	Hämoglobin %	Hämoglobin gesammte Menge	Hämoglobin pro Kilo Körpergewicht	Blutmenge	Blutmenge pro Kilo Körpergewicht
I	2840	6,204000	12,25	16,84	5,93	137,4	48,4
II	2850	6,152000	14,33	16,33	5,73	114,0	40,0
III	2740	5,280000	11,92	13,74	5,0	116,1	42,4
IV	3000	6,192000	12,55	17,20	5,73	137,0	45,7
V	3020	6,016000	14,33	19,52	6,46	136,2	45,1
VI	3000	5,868000	12,02	16,82	5,61	140,0	46,7
Durchschnitt:		5,952000	12,90		5,74		47,05

Ein Blick auf diese Tabellen genügt, um uns von der beinahe mathematischen Uebereinstimmung der Ergebnisse der in der Kälte und der in der Wärme gehaltenen Thiere zu überzeugen. Allerdings ist die durchschnittliche Zahl der Blutkörperchen bei den warmen Kaninchen etwas grösser als bei den kalten, der procentische Hämoglobingehalt dafür um ein Geringes kleiner. Die Zahl, worauf es aber hauptsächlich ankommt, der Hämoglobingehalt pro Kilo Körpergewicht, ist in beiden Versuchsreihen identisch. Entsprechend dem geringeren procentischen Hämoglobingehalt musste dann auch die Blutmenge pro Kilo Thier etwas grösser ausfallen. Wenn wir aber weiter die bei diesen Versuchen gewonnenen Resultate mit denjenigen der Tiefland-Thiere unserer Versuche aus dem Jahre 1897 vergleichen, so zeigen dieselben wiederum eine weitgehende Uebereinstimmung. Damals hatten wir aus 11 Versuchen als Durchschnittswerthe bekommen: Im defibrinirten Blute — Blutkörperchen: 5,478000, Hämoglobin 13,20 Proc., Hämoglobin in pro Mille des Körpergewichtes 5,39, Blutmenge in pro Mille des Körpergewichts 40,7. Ganz besonders beachtenswerth scheint uns die Uebereinstimmung der Hämoglobinzahlen pro Mille des Körper-

gewichtes, da verschiedene Autoren die Beweiskraft unserer ersten Versuche bestritten, indem sie sich auf die zu geringe Zahl der Einzelversuche stützten, aus welchen, nach ihrem Dafürhalten, man nicht berechtigt gewesen wäre, einen Durchschnittswerth abzuleiten. Die eben constatirte Uebereinstimmung ist aber wohl die beste Antwort auf die uns damals gemachte Kritik.

Das Resultat dieser Versuchsreihe lässt sich kurz darin zusammenfassen, dass der Lufttemperatur ein Einfluss auf die Blutbildung im Gebirge nicht zukommt.

Die experimentelle Untersuchung der Wirkung eines verminderten Druckes auf den Organismus ist, wenn es sich um langdauernde Versuche handelt, mit gewissen Schwierigkeiten verbunden. Die gewöhnliche Glasglocke, die für kurzdauernde Beobachtungen genügen mag, ist für Untersuchungen wie die unsrigen nicht anwendbar. Wenn man nicht eine sehr grosse Glocke zur Verfügung hat, so werden nicht nur die Versuchsthiere in ihrer freien Beweglichkeit ausserordentlich gehemmt, sondern der Feuchtigkeitsgrad der Glockenluft ist, selbst bei genügender Ventilation, so stark, dass die Versuchsthiere, wie Schaumann und Rosenquist[1]) in ihren Versuchen bemerkten, ganz nass werden. Für uns handelte es sich aber darum, möglichst vergleichbare Verhältnisse zu schaffen.

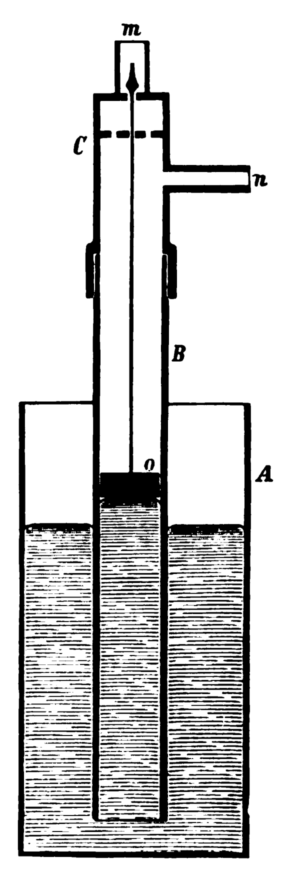
Wir liessen deshalb einen luftdicht schliessenden Kasten von etwa 170 Liter Inhalt construiren, der ungefähr die Grösse unserer übrigen Versuchsställe hatte, und in welchem 3 Kaninchen bequem Platz hatten. Auf 3 Seiten wurden Fenster mit 7 mm dickem Spiegelglas angebracht, so dass die Thiere genügend Licht hatten. Auf der vierten Seite befand sich eine mit Gummieinlage versehene, luftdicht schliessende Thüre, durch welche die Thiere in den Kasten gebracht und herausgenommen wurden, sowie Fütterung und Reinigung des Stalles vorgenommen werden konnten. An zwei gegenüberliegenden Wänden des Kastens befanden sich 2 Ansatzröhren. Die eine führte zu einer Körting'schen Pumpe, welche zur Ventilation des Kastens, sowie zur Verminderung des Luftdruckes in demselben diente; die andere zu einem nach unseren Angaben vom Mechaniker H. Schüle in Basel construirten Differentialventil, mit dessen Hülfe es möglich war, einen beliebigen und constanten Grad von Luftverdünnung im Apparate zu unterhalten.

Dieses Manometer besteht aus einem nach unten offenen Glascylinder B, der in einen weiteren Cylinder A taucht. Das obere Ende des Cylinders B trägt eine Metallhülse C mit einer Ansatzröhre n zur Befestigung eines Kautschukschlauches. Die Oeffnung m wird durch ein genau ge-

---

1) Schaumann und Rosenquist, Ueber die Natur der Blutveränderungen im Höhenklima. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXV. S. 16 ff.

arbeitetes Conusventil geschlossen, das durch eine dünne Metallstange mit einem Schwimmer o aus Hartgummi verbunden ist. Der Cylinder A ist bis zur Hälfte mit Quecksilber gefüllt. So lange der Apparat nicht in Thätigkeit ist, steht das Niveau des Quecksilbers in beiden Cylindern gleich hoch. Wird nun der Apparat durch die Ansatzröhre n mit einem luftverdünnten Raum in Verbindung gesetzt, so steigt das Quecksilber in die Röhre B, bis die Quecksilbersäule den Schwimmer o erreicht. In diesem Augenblick wird derselbe gehoben, das Ventil öffnet sich und Luft strömt hinein. Dadurch nimmt der negative Druck ab und die Quecksilbersäule in B fängt wieder an zu sinken. Sobald aber das Quecksilber nur eine Spur gesunken ist, schliesst sich wieder das Ventil, wodurch eine weitere Druckabnahme verhindert wird. Indem man nun den Cylinder B mehr oder weniger tief in den Cylinder A taucht, kann man die Distanz von der Quecksilberoberfläche im äusseren Cylinder bis zur unteren Fläche des Schwimmers beliebig variiren und somit auch den Grad der Luftverdünnung im Apparate. Ein an der vorderen Wand des Kastens angebrachtes Quecksilbermanometer zeigt den in dem Kasten herrschenden Druck an. Das Ventil arbeitet so genau, dass, nachdem es einmal auf einen gewissen negativen Druck eingestellt ist, die Druckschwankung im Kasten nie 1 mm Hg erreicht. Innerlich war der Kasten mit Zinkblech beschlagen. Der leicht trichterförmig geneigte Boden trug im Centrum ein Loch, durch welches der Harn in eine an der unteren Fläche des Kastens luftdicht angeschraubte Flasche floss. Die Thiere selbst befanden sich auf einem Drahtrost, dessen Maschen eng genug waren, um den Koth oder verschlepptes Futter zurückzuhalten.



In diesem Käfig befanden sich die Thiere ganz wohl, wie aus der am Ende der Versuchszeit constatirten starken Gewichtszunahme am deutlichsten hervorgeht. Appetit und Munterkeit schienen nicht im geringsten gestört. Die Ventilation des Kastens betrug 6—8 Liter pro Minute, so dass im Laufe einer Stunde die Luft in demselben beinahe dreimal vollständig erneuert wurde. Die Kastenluft war allerdings feucht, wie man es am besten an den beschlagenen Scheiben wahrnehmen konnte; die Thiere selbst blieben aber trocken.

In diesem Kasten haben wir nun 2 Versuchsreihen angestellt, jede aus 2 Serien von je drei Kaninchen bestehend. Bei der ersten

Reihe wurden die Versuchsthiere unter einer Druckverminderung von 100 mm Hg gehalten, entsprechend einem mittleren Barometerdruck von 640 mm Hg oder etwa der Höhe von Davos. Das Blut der Versuchsthiere wurde vorerst mehrere Male untersucht, dann wurden sie in den Kasten gebracht und verblieben 4 Wochen in demselben. Jeden Tag wurde der Versuch auf etwa 1/4 Stunde zur Fütterung der Thiere und Reinigung des Kastens unterbrochen. Von unseren 6 Versuchsthieren haben wir eins an einem Unfall verloren. Als die erste Serie schon beinahe zu Ende war, wurde eine fehlerhafte Glasscheibe durch den von aussen auf sie wirkenden Luftdruck gewaltsam eingedrückt; ein Kaninchen wurde durch einen Glassplitter verletzt und ging an einer internen Blutung zu Grunde. Glücklicherweise konnte eine Reservescheibe sofort eingesetzt werden, so dass der Versuch keine Unterbrechung erlitt. Auf diese Weise wurde die Zahl unserer bei vermindertem Druck gehaltenen Versuchsthiere auf fünf reducirt.

Die zweite Reihe von Versuchen betrifft wiederum 2 Serien von je 3 Kaninchen, welche 4 Wochen im Kasten verbrachten, unter sonst identischen Bedingungen, aber ohne Verminderung des Luftdruckes. Um dies zu erreichen, wurde der innere Cylinder des Differentialventils so weit in den äusseren gesenkt, bis der Schwimmer die Quecksilberoberfläche berührte, so dass die geringste Druckverminderung im Innern des Apparates sofort eine Oeffnung des Ventils zur Folge hatte. Am Ende der Versuchszeit wurden die Thiere in der üblichen Weise verarbeitet.

In einer ersten Tabelle haben wir die Resultate der Blutuntersuchungen zu Beginn und am Ende der Versuchszeit vereinigt. Das Blut wurde einer Ohrvene entnommen; die Technik der Blutkörperchenzählung und der Hämoglobinbestimmung war genau gleich wie in unseren früheren Versuchen. Die hier mitgetheilten Zahlen sind Mittelwerthe aus mindestens zwei, gewöhnlich drei verschiedenen Bestimmungen.

Erste Versuchsreihe: Verminderter Druck = 640 mm Hg.

Nr.	Vor dem Versuch		Schluss der Versuchszeit	
	Blut-körperchen	Hämoglobin Proc.	Blut-körperchen	Hämoglobin Proc.
I	4,799000	12,10	5,342000	13,72
II	4,590000	10,36	6,386000	14,80
III	5,494000	12,16	5,992000	14,60
V	5,259000	11,06	6,614000	14,32
VI	4,817000	12,02	6,122000	14,56
	4,551800	11,54	6,091200	14,40

Zweite Versuchsreihe: Gewöhnlicher Druck = 740 mm Hg.

Nr.	Vor dem Versuch		Schluss der Versuchszeit	
	Blut-körperchen	Hämoglobin Proc.	Blut-körperchen	Hämoglobin Proc.
I	5,466000	12,26	5,720000	12,68
II	6,168000	13,34	5,294000	13,20
III	5,230000	12,0	5,906000	13,04
IV	5,703000	13,20	6,170000	13,08
V	5,531000	12,44	5,468000	12,28
VI	5,082000	12,94	5,880000	13,52
	5,530000	12,70	5,749700	12,97

Der Unterschied zwischen diesen beiden Versuchsreihen ist auffallend: Unter herabgesetztem Luftdruck constatiren wir am Ende der Versuchszeit regelmässig eine bedeutende Zunahme sowohl der Zahl der Blutkörperchen als des procentischen Hämoglobingehaltes. Durchschnittlich haben die Blutkörperchen um mehr als 1,5 Million und das Hämoglobin um beinahe 3 g auf 100 Blut = 24,8 Proc. zugenommen. Unter gewöhnlichem Druck dagegen ist die in einigen Versuchen am Ende der Versuchszeit zu constatirende Zunahme stets gering; in einigen Fällen fehlt sie vollständig und wenn man die Durchschnittswerthe vergleicht, so findet man eine innerhalb der Fehlergrenzen fallende Uebereinstimmung.

Die endgültigen Versuchsresultate, auf die es für uns hauptsächlich ankommt, haben wir in folgender Tabelle zusammengestellt.

Erste Versuchsreihe: Verminderter Druck = 640 mm Hg.

Nr.	Gewicht	Defibr. Blut aus der Carotis Blutkör-perchen	Hämo-globin %	Hämo-globin Gesammt-menge	Hämo-globin pro Kilo Kör-pergewicht	Blut-menge	Blut-menge pro Kilo
I	2000	5,342000	13,72	12,36	6,18	90,1	45,0
II	2250	6,386000	14,8	15,82	7,0	107,0	47,6
III	2280	5,992000	14,6	15,93	7,0	109,3	48,0
IV	2490	6,614000	14,32	17,12	6,88	119,5	48,0
V	2250	6,122000	14,56	15,25	6,77	104,6	46,5
		6,091200	14,40		**6,77**		47,02

Zweite Versuchsreihe: Gewöhnlicher Druck = 740 mm Hg.

Nr.	Gewicht	Blutkörperchen	Hämoglobin %	Hämoglobin Gesammtmenge	Hämoglobin pro Kilo Körpergewicht	Blutmenge	Blutmenge pro Kilo
I	2000	5,722000	12,68	10,87	5,43	86	43
II	2400	5,294000	13,2	13,24	5,52	100	41,7
III	2320	5,906000	13,04	12,77	5,5	98	42,2
IV	2390	6,170000	13,08	13,1	5,48	100	41,8
V	2400	5,468000	12,28	12,34	5,14	100,5	41,9
VI	2420	5,880000	13,52	14,45	5,89	106,9	44,1
		5,740000	12,97		**5,49**		42,45

Vergleicht man in diesen Tabellen die Hämoglobinwerthe pro Kilo Körpergewicht, so ergiebt sich, dass die Thiere, welche vier Wochen unter herabgesetztem Drucke gehalten wurden, bedeutend höhere Werthe aufweisen, als Thiere, die unter normalen Luftdrucke lebten. Der Unterschied beträgt 1,28 g Hämoglobin pro Kilo Körpergewicht oder 23,7 Proc. Die grosse Differenz zwischen beiden Versuchsreihen, sowie die Gleichmässigkeit der Resultate innerhalb einer und derselben Reihe schliessen jeden Zufall aus, um so mehr, als ein Vergleich mit den Resultaten unserer Versuche aus dem Jahre 1897 eine völlige Uebereinstimmung mit unseren letzten Versuchen ergiebt. Zur besseren Uebersicht stellen wir hier die Mittelwerthe unserer diesjährigen und unserer früheren Versuche zusammen.

	1897 Basel	1899 gew. Druck 740 mm	1897 Davos	1899 verminderter Druck 640 mm
Blutkörperchen in defibr. Blut	5,478000	5,740000	6,204000	6,091000
Hämoglobin % = = =	13,23	12,97	14,47	14,40
Hämoglobin ‰ d. Körpergew.	**5,39**	**5,49**	**6,59**	**6,77**
Blutmenge = =	40,7	42,45	45,97	47,02

Aus diesen Versuchen sind wir somit berechtigt den Schluss zu ziehen, dass eine Herabsetzung des atmosphärischen Druckes um 100 mm Hg genügt, um künstlich eine Erhöhung des Hämoglobingehaltes des Blutes um mehr als 20 Proc. des ursprünglichen Werthes hervorzurufen. Die Druckdifferenz allein würde also ohne weitere Mitwirkung eines anderen Factors genügen, um die im Hochgebirge eintretenden Blutveränderungen zu erklären.

Aus diesen Versuchen können wir ferner einen Schluss über die Bedeutung eines anderen Factors des Gebirgsklimas, der Lufttrockenheit, ziehen. Wir haben bereits betont, dass die Luft im Kasten sehr feucht war; somit ist ein gewisser Grad von Lufttrockenheit zum Zustandekommen der Blutveränderungen im Gebirge nicht unerlässlich. Der Umstand, dass diese Veränderungen nicht nur in Davos und in Arosa, sondern auch in Langenbruck auftraten, verleiht dieser Schlussfolgerung eine Stütze mehr.

Seitdem Zuntz und Schumburg[1]) die Vermuthung ausgesprochen haben, dass die Blutveränderungen durch die in grossen Höhen vorhandene intensivere Belichtung bedingt sein könnten, wurde

1) Zuntz und Schumburg, Einwirkung des Hochgebirges auf den menschlichen Körper. Pflüger's Archiv Bd. LXIII. S. 499.

diese Frage Gegenstand mehrerer Untersuchungen. Marti[1]), der an Ratten den Einfluss eines Aufenthaltes im dunklen Raum einerseits und einer intensiven Belichtung andrerseits untersuchte, fand, dass nach einem 16 tägigen Aufenthalt im Dunkeln die Zahl der Blutkörperchen erheblich abnahm, während er nach einer 9tägigen elektrischen Belichtung in einem Elektricitätswerke eine deutliche Zunahme constatirte. Nach längerer Belichtung begann die Blutkörperchenzahl wieder etwas zu sinken, wobei Marti die Möglichkeit betont, dass der Lärm in den Werkstätten die günstige Wirkung des Lichtes möglicherweise beeinflusst hätte. Man wäre aber ebenso berechtigt zu fragen, ob nicht dieser Tag und Nacht fortdauernde Lärm und die dadurch bedingte unaufhörliche Unruhe der Thiere die constatirten und auf Lichtwirkung zurückgeführten Blutveränderungen hervorgerufen haben. Auffallend erscheint zum mindesten die Thatsache, dass, während Marti Veränderungen der Zahl der Blutkörperchen von 11—42,7 Proc. beobachtet, die Hämoglobinwerthe so zu sagen unverändert bleiben. Wenn auch die Hämoglobinbestimmung nach Gowers keine so genauen Resultate giebt, wie andere Methoden, so könnte man doch erwarten, bei solchen Veränderungen eine Andeutung derselben in den Hämoglobinwerthen zu finden. Schönenberger[2]), der den Einfluss der Dunkelheit auf die Zusammensetzung des Blutes untersuchte, fand nicht nur keine Abnahme, sondern eine geringe Zunahme der Zahl der Blutkörperchen, sowie ein schwaches Steigen des specifischen Gewichtes des Blutes. Die ausführlichsten Versuche auf diesem Gebiete wurden von C. Meyer[3]) unter der Leitung von Egger gemacht. Meyer untersuchte den Einfluss des Ortswechsels von Basel nach Davos an Kaninchen desselben Wurfes, die in Davos zum Theil in einem dunklen Raume, zum Theil an einem hell belichteten Orte untergebracht wurden. Nach einem Aufenthalt von 1 Monat bei Lichtabschluss wurden die Dunkelthiere in den Lichtraum gebracht, während umgekehrt die Lichtthiere nach 1 Monat der Einwirkung des Lichtes entzogen wurden. Die Ausschaltung des Lichtes blieb ohne Wirkung auf die Blutveränderungen. Nach kurzem Sinken der Zahl der Blutkörperchen begann ein regelmässiges Steigen sowohl der

1) Marti, Wie wirken chemische Reize und Belichtung auf die Bildung der rothen Blutkörperchen. Congress f. innere Med. 1897. S. 598.

2) Schönenberger, Einfluss des Lichtes auf den thierischen Organismus. Inaug.-Diss. Berlin 1898.

3) C. F. Meyer, Einfluss des Lichtes im Höhenklima u. s. w. Inaug.-Diss. Basel 1900.

Zellenelemente, wie des Blutfarbstoffes, genau wie man es bisher ohne Rücksicht auf die Lichtwirkung beobachtet hatte. Der einzige Unterschied ist, dass bei den im Dunkeln gehaltenen Thieren das Maximum langsamer erreicht wird als bei den Thieren, welche von Anfang an dem Lichte ausgesetzt waren. Verschiedener Umstände halber waren wir verhindert, eigene Beobachtungen in dieser Frage anzustellen. Das vorliegende Versuchsmaterial dürfte aber ausreichen, um die Hypothese einer specifischen Wirkung des Lichtes auf die Blutbeschaffenheit in Abrede zu stellen. Damit soll selbstverständlich nicht gesagt werden, dass das Licht überhaupt wirkungslos sei; verschiedene Thatsachen sprechen im Gegentheil für eine active Einwirkung des Lichtes auf den Organismus; was aber das Blut speciell anbetrifft, so lässt sich im Gebirge eine Lichtwirkung nicht feststellen.

Wenn wir nun die Ergebnisse unserer Versuche kurz zusammenfassen, so geht, glauben wir, aus denselben hervor, dass von sämmtlichen uns gegenwärtig bekannten Factoren des Gebirgsklimas ein einziger, sich in Bezug auf die im Gebirge eintretenden Blutveränderungen in nachweisbarer Weise wirksam erwiesen hat, und dass die Luftveränderung allein genügt, um diese Veränderungen hervorzurufen. Wir verhehlen uns aber nicht, dass wir uns mit diesem Resultate in vollständigem Widerspruche befinden zu allem, was bisher von der Wirkung der verdünnten Luft auf den Organismus uns gelehrt wurde. Wir halten aber den Augenblick für eine eingehende kritische Besprechung des gesammten Versuchsmateriales für noch nicht gekommen und möchten uns mit der Mittheilung unserer Versuchsresultate begnügen. Die Aufgabe späterer Versuche wird es sein, den gegenwärtigen Widerspruch aufzuklären.

II.

Aus dem Neuen allgemeinen Krankenhause Hamburg-Eppendorf.

Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett.

Von

Dr. Hartogh, Assistenzarzt u. **O. Schumm**, Assistent des chem. Laboratoriums.

(Unter Berücksichtigung einschlägiger Versuche von Dr. Grunow, früherem Volontärarzt am Neuen allgemeinen Krankenhause.)

Seit einer Reihe von Jahren ist es auf Grund einwandfreier Untersuchungen allseitig anerkannt, dass eine Fettbildung aus Kohlehydraten im thierischen Körper stattfindet. Hinsichtlich der Frage, ob im thierischen Körper eine Bildung von Zucker oder überhaupt von Kohlehydraten aus Fett möglich sei, sind dagegen die Ansichten getheilt.

Seegen[1])*) hat zuerst auf Grund experimenteller, an frisch exstirpirten Lebern vorgenommener Untersuchungen die Behauptung aufgestellt, dass dem thierischen Organismus, speciell den Leberzellen, die Fähigkeit zukomme, aus Fett eine Substanz zu bilden, welche in alkalischer Lösung Kupferoxyd reducirt. Die Versuche Seegen's sind von J. Weiss[2]) auf ähnlichem experimentellem Wege wiederholt worden. Weiss konnte die Angaben Seegen's bestätigen.

v. Bunge[3]) schreibt in seinem Lehrbuche der Phys. Chemie: „Wir müssen jedoch die Möglichkeit zugeben, dass dieser Zucker auch aus den Fetten stamme. Ich habe bereits früher auf die Thatsachen hingewiesen, welche eine Umwandlung von Fett in Zucker wahrscheinlich machen, insbesondere den constanten Zuckergehalt des Blutes bei hungernden Thieren, welche ihren Glykogenvorrath schon lange verbraucht haben und mit ihrem Eiweissvorrath sehr sparsam umgehen, während der Fettvorrath rasch schwindet. Den Pflanzenphysiologen ist die Umwandlung von Fett in Zucker schon

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Litteraturverzeichniss.



lange bekannt. Gewisse Samen, z. B. Oelsamen, enthalten kein Stärkemehl, statt dessen viel Fett. Lässt man solche Samen im Dunkeln keimen, so sieht man in den Cotyledonen das Fett verschwinden und Stärkemehl, Gummi, Zucker und Cellulose an die Stelle treten. Lässt man stärkemehlhaltige Samen unter einer durch Quecksilber abgeschlossenen Glasröhre keimen, so tritt keine Veränderung des abgesperrten Gasvolumens auf; beim Keimen ölhaltiger Samen dagegen steigt das Quecksilber in der Röhre, weil Sauerstoff verbraucht wird, um aus den sauerstoffarmen Fetten die sauerstoffreichen Kohlehydrate zu bilden."

Auch Liebreich[4]) hat sich für die Möglichkeit der Bildung von Zucker aus Fett im Thierkörper ausgesprochen, mit dem Hinweise darauf, dass im Organismus Umwandlungen stattfinden, wie sie ausserhalb desselben nicht vorkommen. v. Noorden[5]) schreibt: „Ich halte die facultative Traubenzuckerbildung aus Fett für absolut sichergestellt; ich bezeichne den Process als einen facultativen, weil er nur bei ungenügender Kohlehydratzufuhr vollzogen zu werden scheint."

Trotzdem hat die Ansicht Seegen's nicht überall Eingang gefunden.

Werthvolle Beiträge zur Frage der Zuckerbildung aus Fett verdanken wir vor allem von Mering[6]) und Minkowsky[7]).

v. Mering machte bekanntlich die Entdeckung, dass es möglich ist, durch Phlorhizin bei Thieren vorübergehend Glykosurie zu erzeugen. An der Hand einer grossen Anzahl von Versuchen erforschte v. Mering besonders den Einfluss des Phlorhizins auf den Stoffwechsel von Hunden. Einige seiner Beobachtungen mögen hier kurz erwähnt werden: Eine Steigerung des Eiweisszerfalles wird durch Phlorhizin trotz starker Glykosurie nicht hervorgerufen bei Thieren, die mit Fleisch und Fett oder mit gemischter Kost genügend ernährt sind; dagegen wird durch Phlorhizin bei hungernden Thieren eine gewaltige Steigerung des Eiweisszerfalls hervorgerufen. Die Steigerung des Eiweisszerfalls beim Hungerthier ist eine geringe, wenn dasselbe neben dem Phlorhizin grössere Mengen Fett erhält.

v. Mering erörtert nun in seiner Abhandlung die Frage der Zuckerbildung aus Fett und kommt auf Grund seiner Versuche zu der Ansicht, dass bei den mit Phlorhizin behandelten Hunden der ausgeschiedene Zucker im Wesentlichen nicht aus Fett, sondern aus Eiweiss gebildet sei.

Zur Begründung führt v. Mering Folgendes an: „Fettzufuhr steigert weder beim Phlorhizindiabetes noch in schweren Fällen von

Diabetes mellitus die Zuckerausscheidung, wohl aber hat sie vermehrte Eiweisszufuhr und vermehrte Zuckerausscheidung zur Folge. Dann ist festgestellt, dass reines Eiweiss, nicht aber Fett bei glykogenfreien Hungerthieren Anhäufung von Glykogen im Organismus bewirkt.“

Ferner geben Pettenkofer und Voit an, dass der Fettverbrauch beim Diabetiker nicht abnorm gross ist. Diese Forscher nehmen an, dass ihr Diabetiker von 54 kg Körpergewicht während 24stündigen Hungerns 154 g Fett von seinem Körper verwendet hat.

Wollten wir aber trotzdem annehmen, dass aus zersetztem Fett der Harnzucker herrühre, so müssten wir eine unmöglich grosse Fettzersetzung annehmen. Für die Zuckerbildung kann nur der Glyceringehalt des Fettes, welcher 9 Proc. beträgt, nicht aber der Gehalt an Fettsäure in Betracht kommen.

Glycerin kann durch Vereinigung zweier Molecüle in Zucker umgewandelt werden (wie dies der Diabetiker bei Zufuhr von [freiem] Glycerin vermag), mithin könnten aus 100 g Fett beinahe 9 g Zucker gebildet werden. Unter dem Einflusse des Phlorhizins wurden am 13. Hungertage im Versuch LX 51 g Zucker gebildet. Wollten wir annehmen, dass diese Zuckermenge aus zerfallenem Fett hervorgegangen sei, so hätte das Thier, abgesehen von dem massenhaften Eiweissverbrauch, an dem einen Tage mindestens 570 g Fett zersetzen müssen. Wenn wir dies annehmen wollten, kämen wir zu dem Schlusse, dass die Wärmeproduction des Thieres aus den in 570 g Fett enthaltenen Fettsäuren etwa die dreifache der normalen wäre, d. h. es hätte eine Steigerung der Wärmeproduction im Organismus stattgefunden, welche die maximale, im Fieber beobachtete, um das Dreifache übertreffen würde. Da die Temperatur des Thieres während des Phlorhizindiabetes nicht gesteigert war, und ebensowenig eine sichtbare Zunahme der Athmung bestand, ist ein derartiger abnormer Fettzerfall mit Sicherheit auszuschliessen. Dass keine derartig abnorme Fettzersetzung stattfindet, geht auch daraus hervor, dass das Thier nicht entsprechend an Körpergewicht abnahm.

Weiter sagt v. Mering: „Aus der Stickstoffausscheidung im Harn lässt sich bekanntlich die Grösse der Fleischzersetzung bestimmen, und hieraus kann man berechnen, wieviel Kohlehydrat sich procentisch aus Fleisch bildet. 100 g Fleisch oder 20 g Eiweiss mit 3,4 g Stickstoff lassen nach Abtrennung des Stickstoffes als kohlensaures Ammoniak, welches direct unter Abgabe von Wasser in Harnstoff übergeht, soviel Kohlenstoff übrig, dass aus ihm unter Wasseraufnahme 27 g Zucker erhalten werden können. Es können dem-

nach theoretisch im Eiweiss auf 1 g Stickstoff 8 g Zucker oder auf 1 g Harnstoff 4 g Zucker kommen."

In Uebereinstimmung mit v. Mering glauben auch Moritz und Prausnitz[8]) in dem Ergebniss ihrer Versuche über Phlorhizindiabetes keinen Anhalt für die Entstehung von Zucker aus Fett finden zu können. Zum Beweise führen dieselben an, dass bei ihren Versuchsthieren die Zuckerausscheidung im Hunger ebenso gross war wie bei Fettzufuhr und dass erhöhte Fettzufuhr keine Vermehrung der Zuckerausscheidung hervorzurufen im Stande war, während sowohl bei Kohlehydrat- wie bei Fleischkost die ausgeschiedene Zuckermenge mit der zugeführten Nahrungsmenge wuchs.

In seiner bekannten Arbeit: „Ueber den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas" hat Minkowsky eingehende Untersuchungen über den Stoffwechsel der Versuchsthiere veröffentlicht. Er hatte gefunden, dass bei reiner Fleischnahrung die Menge des ausgeschiedenen Zuckers zu der des ausgeschiedenen Stickstoffes in einem ziemlich bestimmten Verhältniss stand. Dasselbe schwankte in einer grösseren Anzahl von Versuchen zwischen 2,62 und 3,05 (D):1 (N)*) und betrug im Durchschnitt etwa 2,8 : 1. Aehnlich war das Verhältniss in einigen Fällen, in denen die diabetischen Thiere seit mehreren Tagen keine Nahrung erhielten, „in welchen also der im Harn ausgeschiedene Zucker nur aus dem im Organismus zerfallenen Eiweiss entstanden sein konnte." Abweichungen von diesem Verhältniss waren nun freilich nicht selten. Eine grössere Zuckerausscheidung, als diesem Verhältniss entspricht, beobachtete Minkowsky bei gut ernährten Thieren. Minkowsky betrachtet in diesen Fällen das Leberglykogen als Quelle des mehr ausgeschiedenen Zuckers, indem er sich auf die von ihm in Gemeinschaft mit v. Mering ermittelte und von Anderen bestätigte Thatsache stützt, dass nach der Pankreasexstirpation das Leberglykogen frühzeitig bis auf Spuren schwindet.

Bei Besprechung seiner Versuchsergebnisse streift Minkowsky die Frage, wieviel Zucker sich theoretisch aus Eiweiss bilden kann und berechnet, dass nach Abzug derjenigen Menge Kohlenstoff, welche als Bestandtheil des Harnstoffes mit zur Ausscheidung gelangt, aus 100 g Eiweiss ungefähr 113 g Dextrose entstehen können, somit 1 g Stickstoff im Harn etwa 6—7 g Dextrose entsprechen würde. Minkowsky zieht also das Fett als Quelle des Harnzuckers gar nicht in Betracht.

*) D für Dextrose, N für Stickstoff.

Geelmuyden[9]) untersuchte ebenfalls bei mit Phlorhizin behandelten Hunden das Verhältniss zwischen Stickstoff und Zucker im Harn. Er legt seinen Ausführungen eine Berechnung von Zuntz zu Grunde. Dieser berechnet auf Grund Rubner'scher Stoffwechselversuche, dass auf 15,21 g Stickstoff im Harn 39,23 g Kohlenstoff entfallen, welche vom Eiweiss stammen und zu CO_2 oxydirt werden. Würde diese gesammte Menge Kohlenstoff im Harn als Zucker zur Ausscheidung gelangen, so würde 1 g Stickstoff im Harn 6,45 g Zucker entsprechen können.

Geelmuyden fand nun bei seinen Versuchen nur ein einziges Mal, und zwar am ersten Phlorhizintage, im Tagesharn eine Zuckermenge, welche etwa 6,45 mal grösser war als die in demselben Harn enthaltene Stickstoffmenge. Da an diesem Tage jedenfalls noch eine beträchtliche Menge von Kohlehydraten im Körper vorhanden war, so sieht Geelmuyden in dem Ergebniss seiner Versuche keinen Beweis für die Bildung von Zucker aus Fett.

Interessante Beobachtungen über das Verhältniss von D : N theilt Halsey[10]) mit in seinem Vortrag: „Ueber Phlorhizindiabetes bei Hunden“ (Sonderabdruck aus den Sitzungsberichten der Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften zu Marburg. Nr. 2. Mai 1899). Halsey berichtet, dass die fettreicheren Hunde regelmässig ein höheres Verhältniss D : N zeigten als die mageren. Auch gelang es ihm einmal, dies Verhältniss durch Fettfütterung etwas im selben Sinne abzuändern, und ebenso durch Wiederholung des Versuches an einem und demselben Thiere nach langdauernder Fettmästung. Halsey möchte die Wirkung des Fettes in diesen Versuchen nicht so auffassen, als ob Zucker aus Fett gebildet worden wäre, sondern vorläufig in dem Sinne deuten, dass Zucker durch Fett vor der Verbrennung geschützt wurde und so in grösserer Menge zur Ausscheidung gelangen konnte.

Einschlägige Versuche stellte auch Contejean[11]) an und bediente sich bei Berechnung derselben eines von Chauveau aufgestellten Coefficienten, nach welchem 1 g Stickstoff im Harn 2,86 g aus Eiweiss gebildetem Zucker entsprechen sollte. Contejean nimmt an, dass bei seinen Versuchen Zucker aus Fett entstanden sein muss.

Auch Bouchard[12]), der bei seinen Versuchen im Harn ein Verhältniss von 3,759 (D) : 1 (N) erzielte, kommt zu dem Schluss, dass bei seinen Versuchen Zucker aus Fett gebildet sein müsse.

Fast dasselbe Verhältniss erzielte dann ferner Lusk[13]), der bei hohen Phlorhizingaben bei Hunden im Hungerzustande, sowie bei

ausschliesslicher Fütterung mit Fleisch und Leim das Verhältniss 3,75 (D) : 1 (N) fand.

Wie man sieht, gehen die Vertreter der beiden Ansichten von verschiedenen Voraussetzungen aus.

Ein Theil giebt die Möglichkeit der Entstehung von Zucker aus Fett erst dann zu, wenn die ausgeschiedene Zuckermenge im Verhältniss zu der ausgeschiedenen Stickstoffmenge eine grössere ist, als nach ihrer Berechnung theoretisch aus der der ausgeschiedenen Menge Stickstoff entsprechenden Menge Eiweiss entstehen kann. Nach den verschiedenen Berechnungen lässt sich nun die Entstehung einer Zuckermenge denken, welche die ausgeschiedene Menge Stickstoff um das 6—8fache übertrifft. Sie gehen also von der Voraussetzung aus, dass sich im Körper diese hohe Zuckermenge in der That aus Eiweiss bilden kann. Da sie ein dementsprechendes Verhältniss zwischen Zucker und Stickstoff im Harn bei ihren Untersuchungen nur dann beobachteten, wenn dem Organismus ausser dem Eiweiss noch eine andere Quelle der Zuckerbildung zur Verfügung stand, nämlich das Glykogen, so nahmen sie an, dass bei ihren Versuchen eine Zuckerbildung aus Fett nicht oder doch nur in geringem (v. Mering) Maasse stattgefunden habe.

Die Vertreter der anderen Ansicht gehen von der von Minkowsky ermittelten Thatsache aus, dass nach Exstirpation des Pankreas bei Hunden, die ausschliesslich mit Fleisch genährt wurden, das Verhältniss von Zucker zu Stickstoff im Harn durchschnittlich = 2,8:1 war. Sie betrachten dieses Zahlenverhältniss als den Ausdruck für die obere Grenze, über die hinaus im thierischen Körper eine Bildung von Zucker aus Eiweiss nicht stattfindet.

Ist nun die im Harn ausgeschiedene Zuckermenge grösser als dem Verhältniss 2,8 (D):1 (N) entspricht, so nehmen sie an, dass das Plus an Zucker einer anderen Quelle entstammt. Als solche kommt aber, sobald der Glykogengehalt des Körpers im Wesentlichen als geschwunden angesehen werden kann, in erster Linie das Fett in Betracht.

Zur Zeit lässt sich noch nicht mit Sicherheit nachweisen, wieviel Procent Zucker im thierischen Organismus aus Eiweiss gebildet

werden können. Diejenige Menge Zucker, welche bisher ausserhalb des Organismus künstlich durch Abbau des Eiweissmolecüls erhalten wurde, ist nur gering. Nach einer Angabe von F. Müller und J. Seemann[14]) fand Kossel, dass im Casein etwa 87 Proc. und im Eieralbumin etwa 80 Proc. des gesammten Kohlenstoffes in Form nicht zuckerartiger Verbindungen vorhanden sind. Daraus lässt sich nach F. Müller und J. Seemann berechnen, dass im günstigsten Falle, nämlich beim Eieralbumin, wo etwa 20 Proc. des gesammten Kohlenstoffes in Form zuckerartiger Verbindungen vorhanden sind, auf 100 g Albumin höchstens 26 g Zucker entfallen. Müller und Seemann sehen sich daher genöthigt, anzunehmen, „dass der Zucker, welcher sich beim Diabetes aus Eiweiss bildet, nicht als solcher präformirt, im Eiweissmolecül vorgebildet ist, sondern dass er sich aus stickstoffhaltigen Atomcomplexen durch theilweise Oxydation und unter Abspaltung des Stickstoffes (zum Beispiel der Amidogruppe) bildete. Man wird dabei zunächst an diejenigen Spaltungsproducte des Eiweisses denken müssen, die 6 Atome Kohlenstoff aufweisen, und welche von Kossel als Hexone bezeichnet worden sind, also die Hexonbasen und vor allem das Leucin.“ Die Zuckerbildung aus genannten Spaltungsproducten bietet ebenso grosse Schwierigkeiten wie die Zuckerbildung aus Fett, wie das auch Müller und Seemann in einer Anmerkung der citirten Arbeit erwähnen.

Hält man an der Möglichkeit der Zuckerbildung aus Fett fest, so fragt es sich, ob beide Componenten des Fettes, Fettsäure und Glycerin, oder nur letzteres das Material für die Zuckerbildung liefern. Seegen hält eine Zuckerbildung nicht nur aus Glycerin, sondern auch aus Fettsäuren für möglich. Theoretisch lässt sich die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Fettsäure nicht bestreiten, die Zuckerbildung aus Glycerin vollends bietet nichts Unerklärliches mehr, seitdem es E. Fischer[15]) gelang, aus dem Glycerin durch vorsichtige Oxydation ein zuckerartiges Product, die Glycerose, darzustellen.

Auch die Resultate, welche E. Külz[16]) bei seinen Versuchen über die Glykogenbildung aus Glycerin erhielt, sprechen für die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Glycerin.

Neuerdings sind nun wiederum einige Arbeiten veröffentlicht, in welchen die Frage der Zuckerbildung aus Fett beim Diabetiker erörtert wird.

So kommt Rumpf[17]) auf Grund mehrerer Stoffwechselversuche bei Diabetikern zu der Annahme, dass „bei schweren Fällen von Diabetes der aus dem Organbestande ausgeschiedene Zucker zum Theil auf die Entstehung aus Fett zurückgeführt werden kann.

Rumpf beschreibt in der citirten Arbeit einen Fall, bei welchem innerhalb 15 Tagen die Zuckerausscheidung im Harn bei strengster Diät 1169,8 g betrug, während in dieser Zeit im Harn im Ganzen nur 98,8 g Stickstoff ausgeschieden wurden. Diese im Verhältniss zu der ausgeschiedenen Stickstoffmenge enorm grosse Zuckermenge lässt sich, wie Rumpf hervorhebt, nicht anders erklären als durch die Annahme, dass ein Theil des Zuckers aus Fett gebildet wird. Denn selbst, wenn man das von v. Mering theoretisch berechnete Verhältniss 8 (D) : 1 (N) der Berechnung zu Grunde legt, würde noch ein erheblicher Ueberschuss von Zucker verbleiben. Rumpf[18]) glaubt ferner, das von v. Jaksch[19]) und ihm selbst beobachtete Auftreten von flüchtigen Fettsäuren im Harn bei schweren Fällen von Diabetes dadurch erklären zu können, dass gleichzeitig mit der Zuckerbildung aus dem Glycerin des Fettes eine Ueberschwemmung des Körpers mit Fettsäure eintritt; bei diesen Umsetzungen würde das Blut so sehr mit flüchtigen Fettsäuren überladen, dass dieselben durch die Nieren nicht völlig zurückgehalten werden.

Aehnliche Resultate wie Rumpf erzielte auch Rosenquist[20]) bei der Untersuchung zweier schwerer Fälle von Diabetes. Wenn auch in diesen beiden Fällen die Zuckerausscheidung nicht die Höhe wie bei dem Falle von Rumpf erreicht, so sind doch auch hier die Zuckermengen verhältnissmässig sehr gross.

Demgegenüber konnte Lüthje[21]) in dem Ergebniss einer von ihm ausgeführten Stoffwechseluntersuchung bei einem schweren Falle von Diabetes keinen Anhaltspunkt für die Zuckerbildung aus Fett finden.

Bei diesem Stande der Dinge erscheinen weitere Forschungen wünschenswerth. Einer Aufforderung von Herrn Prof. Rumpf folgend haben wir daher versucht, durch Versuche an Hunden, die mit Phlorhizin behandelt wurden, einen weiteren Beitrag zur Frage der Zuckerbildung aus Fett im Thierkörper zu liefern.

Von den nachstehend beschriebenen Versuchen wurden die beiden ersten von Herrn Dr. Grunow, früheren Volontärarzt am Neuen Allgemeinen Krankenhause Hamburg-Eppendorf, ausgeführt und uns zu dieser Veröffentlichung gütigst zur Verfügung gestellt.

Bei der Durchführung der übrigen Versuche übernahm der eine von uns (Dr. Hartogh) den experimentellen Theil, während der andere (Schumm) die erforderlichen chemischen Untersuchungen ausführte.

Wir gingen zunächst von dem Versuch aus, ob es möglich sei, durch Fettnahrung den Eiweissumsatz der Hunde möglichst niedrig

zu gestalten. Dabei wurde Speck in solcher Menge verabreicht, dass er mehr als genügte, das Calorienbedürfniss zu decken, wobei wir die von Rubner gefundenen Werthe zu Grunde legten. Nach Rubner braucht ein Hund von:

38 kg	36 Calorien	im	Tag	pro	1 kg	Körpergewicht
20 kg	46 „	„	„	„	1 kg	„
10 kg	65 „	„	„	„	1 kg	„
3 kg	88 „	„	„	„	1 kg	„

Danach berechneten wir die für die einzelnen Versuchsthiere nothwendigen Calorien und nahmen dabei an:

für 1 g	Eiweiss	4,1 Calorien
„ 1 g	Fett	9,3 „
„ 1 g	Kohlehydrat	4,1 „

Aber der Versuch gelang in sofern nicht, als der erste Hund den reinen Speck verweigerte und deshalb von seinem Körpereiweiss mehr verbrauchte, als bei reicher Fettnahrung erwartet wurde. Wir versuchten es sodann, den Speck in Mengen von 25—40 g in Gemüse verschnitten und gekocht zu geben. Aber auch dieses Verfahren erfüllte nicht die gehegten Erwartungen. In Folge dessen gaben wir jedem Hund ein bestimmtes Gemisch, welches bestand aus:

einer geringen Menge Fleisch bis höchstens 50 g,
einer reichlichen Menge Fett,
einer Menge von 25—40 g Gemüse.

Diese Mischung wurde gekocht und dem Hund als Futter gegeben.

Bei der angegebenen Ernährung war die Nahrungsaufnahme verhältnissmässig gut, aber sie war in Folge wechselnder Fresslust keine gleichmässige. Deshalb haben wir in unseren Tabellen in den ersten Rubriken genau in Zahlen ausgedrückt die Mengen Fett*), N und Kohlehydrate angegeben, die die Thiere an den einzelnen Tagen thatsächlich zu sich nahmen. Nicht Gefressenes wurde sorgsam zurückgewogen und kam somit nicht zur Verrechnung.

Neben der Schwierigkeit, eine Ueberschwemmung des Körpers mit Fett durch die Ernährung zu erzielen, bestand weiter das Erforderniss, vor Darreichung des Phlorhizins das im Thierkörper auf-

*) Der Schinken und Speck wurde bei sämmtlichen Versuchen auf seinen Gehalt an Stickstoff und Fett untersucht. Der Gehalt der verfütterten Gemüse wurde nach J. Koenig, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel, berechnet.

gespeicherte Glykogen zum Schwinden zu bringen oder wenigstens auf ein Minimum zu reduciren. In wie weit dieses überhaupt möglich ist, wollen wir hier nicht entscheiden, wir kommen auf die sich in diesem Punkte widersprechenden Ansichten später zurück.

Wir schlugen zur Erreichung dieses Zweckes den Weg ein, dass wir die Thiere zunächst angestrengtester körperlicher Thätigkeit sich unterziehen liessen. Grosse Hunde wurden zum Karrenziehen verwendet, kleine mussten in einem zu diesem Zweck construirten Tretrad laufen. Diese Arbeit mussten die Thiere vor Beginn der Vorbereitungsdiät leisten und zwar unausgesetzt mindestens 6—8 Stunden lang. Darauf erfolgte die erwähnte Diät, bestehend in möglichst ausschliesslicher Fettnahrung. Die Dauer dieser Vorbereitungszeit schwankte zwischen 6 und 14 Tagen. Am Ende dieser Zeit wurden die Thiere nochmals in derselben Weise 6—8 Stunden zur körperlichen Arbeit gezwungen. Erst dann erfolgte die Darreichung von Phlorhizin. Während dieser Zeit mussten wir davon absehen, etwa täglich die Hunde arbeiten zu lassen, weil dieselben dauernd im Käfig isolirt bleiben mussten, damit mit absoluter Sicherheit die ganze Menge von Harn und Koth aufgefangen werden konnte. Vom Moment der Phlorhizinbehandlung an verliessen somit die Versuchsthiere den eigens construirten Käfig überhaupt nicht. Dieser gleicht in seiner Construction etwa einem Vogelkäfig. Er ist mit einem doppeltem Boden versehen, auf dem oberen durchlochten, aus starkem Draht gefertigten Boden sammelt sich der Koth, der Harn fliesst durch diesen auf den unteren Boden, der nach der Mitte abschüssig und im Centrum mit einer Abflussöffnung versehen ist. Unter dieser wurde der Harn aufgefangen. Um jede Vermischung desselben mit Wasser oder Theilen der Nahrung zu verhüten, wurden die betreffenden Gefässe ausserhalb des Käfigs angebracht.

Die Gewichtsverhältnisse der Versuchsthiere wurden genau beobachtet. Dieselben wurden mehrfach vor und nach der Arbeit sowie in den Zwischenzeiten gewogen. Bei den grossen Hunden war es nicht möglich, während der Phlorhizinbehandlung Wägungen vorzunehmen, da eine so grosse Waage nicht in der Nähe war, und von einem Transport mit Rücksicht auf den möglichen Verlust von Harn oder Koth abgesehen werden musste. Diese wurden dann nur vor der Internirung und post mortem gewogen. Die ganzen Versuche standen unter strengster ärztlicher Controlle, das Wartepersonal war ein in langjährigem Dienst als absolut zuverlässig erkanntes.

Um also nochmals im Allgemeinen den Gang der Versuche zu recapituliren:

Die Thiere wurden mehrere Tage bei gewöhnlicher gemischter Kost beobachtet, ihre Stickstoffausscheidung festgestellt. Dann erfolgte Arbeitsleistung und Wägung, hierauf die 5—14 Tage dauernde Ernährung mit Fett (sogen. Vorbereitungszeit), am Ende dieser Periode wiederum Arbeitsleistung und Wägung. Erst danach begann die Behandlung mit Phlorhizin.

Wir verwendeten dasselbe ausschliesslich in gesättigter alkoholischer Lösung (1 Theil des Glykosids, 2 Theile Alkohol) und applicirten dasselbe subcutan. In der Quantität richteten wir uns anfangs nach den von Geelmuyden gemachten Angaben (siehe die citirte Arbeit). Derselbe verwendete ein Präparat von Merck in 15 Proc. alkoholischer Lösung und gab 0,04—0,05 g Phlorhizin pro kg Körpergewicht. Wie aus den Tabellen und der Beschreibung der einzelnen Versuche hervorgeht, sahen wir uns späterhin veranlasst, weit höhere Dosen zu geben. Eine grössere Schädigung des Organismus durch höhere Dosen fanden wir nicht. Die Versuche liessen sich gerade so lange durchführen, dagegen scheint die Höhe der Zuckerausscheidung wenn auch nicht, wie wir später sehen werden, absolut, so doch in hohem Grade von der Menge des eingeführten Giftes abhängig zu sein.

Unsere Hunde erhielten täglich Phlorhizin, meist in steigenden Dosen. Die kleinste Dosis betrug 0,02 g, die grösste 12 g täglich. Täglich zur selben Zeit wurden Harn und Koth gesammelt.

In Harn wurden bestimmt:

Stickstoff, Zucker, Eiweiss, Acetessigsäure, die Linksdrehung nach dem Vergähren und bei den beiden letzten Versuchen ausserdem: Phosphorsäure, Schwefelsäure und Ammoniak.

Im Koth wurden bestimmt:

Stickstoff, Fett, Kohlehydrate.

Die Stickstoffbestimmungen im Harn wurden nach der Kjeldahl'schen Methode ausgeführt. Anfänglich wurde zum Zerstören der Substanz ein Gemisch aus concentrirter Schwefelsäure, rauchender Schwefelsäure und Phosphorsäureanhydrit oder ein Gemisch aus concentrirter Schwefelsäure, rauchender Schwefelsäure und etwas Platinchlorid angewandt. Da das Zerstören der Substanz auf diese Weise verschiedentlich sehr lange Zeit in Anspruch nahm, wurde von Versuch III ab ein Gemisch aus drei Raumtheilen concentrirter Schwefelsäure und zwei Raumtheilen rauchender Schwefelsäure angewandt, dem ein Tropfen Quecksilber zugesetzt wurde. Im übrigen wurden die erforderlichen Vorsichtsmassregeln bei der Ausführung der Bestimmungen beachtet; besonders wurde nach beendigter Zerstörung der Substanz und nach dem Verdünnen mit Wasser die Flüssig-

keit stark abgekühlt, bevor die Natronlauge zugesetzt wurde. Die in der Tabelle aufgeführten Werthe für die Stickstoffausscheidung im Harn und Koth sind das Mittel aus zwei gut übereinstimmenden Analysen.

Der Zuckergehalt des Urins wurde polarimetrisch bestimmt; ausserdem wurde von Versuch 4 ab an jedem dritten Tage eine gewichtsanalytische Bestimmung ausgeführt. Bei Versuch 6 wurde der Zuckergehalt täglich auch gewichtsanalytisch bestimmt. In den Fällen, in welchen der Zuckergehalt nach beiden Methoden bestimmt wurde, ist das Mittel aus beiden Bestimmungen der Berechnung zu Grunde gelegt.

Phosphorsäure und Schwefelsäure wurden in bekannter Weise, erstere titrimetrisch, letztere gewichtsanalytisch bestimmt.

Die Ammoniakbestimmung erfolgte nach der Schlösing'schen Methode. Der Fettgehalt des Kothes wurde nach der Soxleth'schen Methode unter Anwendung der von E. Voit[22]) angegebenen Cautelen bestimmt.

Bei der Ausführung der Kohlehydratbestimmungen wurde das von E. König[23]) für die Bestimmung der Stärke angegebene Verfahren von Märcker und Morgen angewandt. Es liessen sich jedoch nur Spuren von Kohlehydraten nachweisen.

Auf die bei den beiden letzten Versuchen vorgenommene Bestimmung von Phosphorsäureanhydrit, Ammoniak und Schwefelsäureanhydrit kommen wir später zu sprechen.

Im Laufe unserer Versuche veranlasste uns der Wunsch, bei unseren einzelnen Hunden eine längere Lebensdauer und vielleicht eine grössere Zuckerausscheidung zu erreichen, zu der Wahl möglichst grosser Hunde. Während wir zuerst 9—10 kg schwere Hunde verwendeten, hatten die letzten ein Gewicht von 40—60 kg. Wie gerechtfertigt die Wahl derartig grosser Hunde war, werden die nachfolgenden Untersuchungen zeigen. Vorausnehmen wollen wir nur, dass es uns gelang, tägliche Zuckerausscheidungen bis zu 145 g zu erzielen und trotz hoher Phlorhizingaben die Thiere bis zu 3 Wochen unter Phlorhizin am Leben zu erhalten.

Im einzelnen verliefen die Versuche folgendermassen:

Versuch I (Dr. Grunow).

Ein 21 Pfund schwerer Hund wurde 14 Tage lang mit fettem Speck gefüttert. Wie die Tabelle zeigt und wie eingangs erwähnt, stellten sich Schwierigkeiten ein, dem Hund auf die Dauer die vorgesehenen Mengen Speck zuzuführen, es musste deshalb an einigen Tagen darauf verzichtet werden. Nach 14 Tagen wurde der Hund 2 Tage zu mehrstündiger Körperarbeit gezwungen. Weitere 8 Tage später begannen die Phlorhizin-

Injectionen und zwar zunächst mit kleinen Dosen von 0,2 g, die dann successive bis 3,0 g täglich erhöht wurden. Nach 14 tägiger Phlorhizindarreichung trat der Exitus ein.

Die Ergebnisse der Harn- und Kothanalysen lassen wir der Beschreibung jedes Versuches in Form von Tabellen folgen. Zur Erklärung der Tabellen sei folgendes erwähnt. In den drei ersten Rubriken findet sich die Berechnung der in der zugeführten Nahrung enthaltenen Stickstoff-, Fett- und Kohlehydratmengen. In der 4. Rubrik sind die subcutan gegebenen Phlorhizindosen verzeichnet. Die 6., 7. und 8. Rubrik dienen der Aufzeichnung der Harnmenge, des Harnstickstoffes und des Eiweisses im **Harn**. Die 9. Rubrik giebt die Linksdrehung des Harns nach der Vergährung, die 10. den Ausfall der Acetessigsäure-Reaction an. Die letzten 5 Rubriken behandeln den Zuckergehalt des Harns. Die erste dieser Rubriken giebt an, wie viel Zucker durch die Kohlehydrate der Nahrung erklärlich wäre. Dabei ist angenommen, dass die ganzen Kohlehydrate der Nahrung durch den Harn zur Ausscheidung kommen. Die zweite giebt die Harnzuckermenge an, deren Bildung aus dem Phlorhizin erklärlich wäre.

Der Berechnung dieser Menge Zucker ist das Verhältniss 1 (Phlorhizin): 0,38 (Zucker) zu Grunde gelegt; denn man erhält bei der Spaltung des Phlorhizin aus 1 g 0,38 g Zucker, entsprechend der Formel

$$C_{21}H_{24}O_{10} + H_2O = C_6H_{12}O_6 + C_{15}H_{14}O_5.$$

Das dabei entstehende Phloretin haben wir nicht weiter berücksichtigt, da wir keinen Anhalt dafür besitzen, dass es im Organismus eine Umwandlung in Zucker erfährt. Die vorletzte Rubrik addirt die beiden vorigen und giebt damit die Menge an, welche von der in der letzten angegebenen Gesammtzuckermenge abzuziehen ist, um die ausschliesslich aus zerfallenem Körpereiweiss, Glykogen oder Fett (?) zu erklärende Harnzuckermenge zu erhalten.

Für die Ausrechnung des Verhältnisses von N zum Zucker, ist nur der Zucker herangezogen, der nach Abzug der in der vor und vorvorletzten Rubrik angegebenen Menge übrig bleibt.

TABELLE I.

Datum 1899	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Körpergewicht in kg	Phlorhizin	Harnmenge	N im Harn	Linksdrehung des Harns nach d. Vergährung	Acetessigsäurereaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung a. d. Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
24. I.	200 g Speck	1,12	166,0	10,5								
25. =	200 = =	1,12	166,0									
26. =	200 = =	1,12	166,0			270 ccm	3,70					
27. =	200 = =	1,12	166,0									
28. =	—					300 =	3,85					
29. =	200 = =	1,12	166,0			450 =	2,96					
30. =	200 = =	1,12	166,0									
31. =	200 = =	1,12	166,0			280 =	3,33					
1. II.	200 = =	1,12	166,0			100 =	2,24					
2. =	20 = =	0,11	16,0			300 =	4,35					

Datum 1899	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Körpergewicht in kg	Phlorhizin	Harnmenge	N im Harn	Linksdrehung des Harns nach d. Vergähren	Acetessigsäurereaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung a.d. Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
3. II.	—					190 ccm	4,52					
4. =	—											
5. =	—					160 =	2,64					
6. =	—			9,0		100 =	2,04					
7. =	—					Urin nicht auf-gefangen						
8. =	—				0,2					0,08		
9. =	100g Speck	0,56	83,0									
10. =	40 = =	0,22	33,2									
11. =	145 = =	0,81	120,35									
12. =	—				0,2	140 ccm	2,74	minimal	gering	0,08	0,42	
13. =	—					90 =	1,18	0,1	zieml. stark		3,51	
14. =	182g Speck	1,02	151,06		0,5					0,19		
15. =	—				0,5	280 =	4,98	0,3	stark	0,19	11,70	
16. =	—					210 =	4,30	0,3	=		9,45	
17. =	—			8,15	0,5	125 =	2,38	0,3	=	0,19	8,25	
18. =	133g Speck	0,74	110,39		0,5	158 =	1,77	0,2	=	0,19	5,6	
19. =	158 = =	0,88	131,14	8,0	0,7	258 =	3,29	0,2	=	0,27	15,74	
20. =	88 = =	0,49	73,04	8,0	0,7	440 =	2,06	0,2	=	0,27	16,81	
21. =	11 = =	0,06	9,13	8,2	0,85	194 =	1,77	0,2	=	0,32	9,70	
22. =	3 = =	0,02	2,49	8,0	1,20	334 =	2,92	0,1	=	0,46	17,00	
23. =	—			7,9	3,0	323 =	3,84	0,3	=	1,14	20,35	
24. =	—			7,31	2,0	615 =	6,89	0,9	=	0,76	31,37	
25. =	—			7,2		390 =	3,66	0,6	=		14,82	
26. =	—			6,5		Urin verschüttet	41,78			3,14	164,18	161,04

Datum	Kothmenge	N im Koth
24. I.—28. I.	0	
29. I.	27,4	0,37
30. I.—1. II.	0	
2. II.	18,16	0,36
3. II.—6. II.	0	
7. II.	34,4	1,56
8. II.	98,0	0,38
9. II.—13. II.	0	
14. II.	17,75	0,34
15. II.	20,0	0,43
16. II.	13,0	0,34
17. II.—19. II.	0	
20. II.	20	0,44
21. II.	0	
22. II.	6	0,17
23. II.	20,5	0,4
24. II.—26. II.	0	

Die Grösse der Phlorhizindosen giebt die Tabelle an, desgleichen das Gewicht des Hundes. Derselbe nahm im Ganzen 40 % seines Körpergewichtes ab.

Acetessigsäure trat mit der ersten Zuckerausscheidung auf, und war mit dem Steigen der Zuckermengen stärker vorhanden.

Harnstickstoff und Harnzucker im Versuch I.

Ein 21 Pfund schwerer Hund erhielt innerhalb von 13 Tagen im Ganzen 10,8 g Phlorhizin und scheidet in dieser Zeit 41,78 g N und 161,04 g Zucker in Harn aus. Das Verhältniss der Stickstoff- zur Zuckerausscheidung beträgt 1 : 4.

Versuch II (Dr. Grunow).

Ein 32 Pfund schwerer Hund wurde nach 14stündiger Arbeitsleistung 8 Tage auf reine Speckdiät gesetzt. Am 8. Tage begann die Phlorhizindarreichung, nach weiteren 13 Tagen trat der Exitus ein.

Tabelle II.

Datum 1899	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Körpergewicht in kg	Phlorhizin	Harnmenge in ccm	N im Harn	Linksdrehung des Harns nach d. Vergähren	Acetessigsäurereaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung a. d. Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
23. III.	185 g Speck	0,63	172,05	16,0		0						
24. =	30 = =	0,10	27,90			0						
25. =	90 = =	0,31	83,70	15,5		0						
26. =	—			16,0		137	1,3					
27. =	—			15,63		0						
28. =	—			15,63		0						
29. =	80 g Speck	0,27	74,40	15,5		0						
30. =	60 = =	0,20	55,80	15,5	0,5	0				0,19		
31. =	65 = =	0,22	60,45	15,0	0,5	425	6,19			0,19	13,09	
1. IV.	—			15,0	0,7	260	3,35		schwach	0,27	12,74	
2. =	—			14,5	0,7	585	8,44		=	0,27	25,74	
3. =	5 g Speck	0,02	4,65	14,15	0,7	395	4,87		=	0,27	16,59	
4. =	—			14,0	0,7	550	6,10	0,1	=	0,27	13,20	
5. =	5 g Speck	0,02	4,65	13,6	1,0	455	3,25	0,3	zieml. stark	0,38	16,38	
6. =	—			13,5	1,0	515	5,69	0,3	=	0,38	13,39	
7. =	—			13,05	1,3	465	5,99	0,2	=	0,50	13,02	
8. =	—			12,9	1,8	600	6,10	0,2	=	0,69	21,60	
9. =	—			12,65	1,8	480	3,36	0,2	=	0,69	12,00	
0. =	—			12,6	2,3	818	5,04	0,25	=	0,88	11,34	
1. =	—			12,5	2,4	1065	5,37	0,20	=	0,91	17,00	
2. =	—					730*)	1,02	0,20	=		6,72	
							64,77			5,89	192,81	186,92

Datum	Kothmenge**)	N im Koth	Fett im Koth
4. IV.	31,7 g	0,94	2,61

Es wurde demnach mit 0,5 g Phlorhizin begonnen und auf 2,4 g täglich gestiegen. Das Thier nahm 25 Proc. an Körpergewicht ab.

Mit Auftreten des Zuckers war die Acetessigsäure-Reaction deutlich positiv.

*) Nach dem Tode entnommen.

**) Während der ganzen Versuchsdauer wurde nur einmal, und zwar am 4. IV., Koth entleert.

Harnstickstoff und Harnzucker im Versuch II.

Die vor der ersten Phlorhizininjection gelassene Urinmenge war äusserst gering, sodass nur 1,3 g Harnstickstoff nachgewiesen war. Nach der Phlorhizindarreichung schnellte die Harnstickstoffmenge ganz erheblich in die Höhe, sodass wir bereits am nächsten Tage 6 g N haben.

Der Hund erhielt im Ganzen in 12 Tagen 15,4 g Phlorhizin und schied im Harn in dieser Zeit aus 64,77 g N und 186,92 g Zucker. Wir haben also ein Verhältniss von 1 : 3.

Versuch III.

In diesem und den folgenden Versuchen wurden dem fetten Speck genau abgemessene Mengen Gemüse (Spinat oder Blumenkohl) zugesetzt.

Ein 23 Pfund schwerer Hund arbeitet 6 Stunden im Tretrade. Danach 6 Tage lang Darreichung der erwähnten Diät. Der Hund nahm in dieser Zeit 1 Pfund an Gewicht ab. Darauf 0,02 g Phlorhizin subcutan. Sofort Nachlassen der Fresslust. Bei steigender Phlorhizindosis bis auf 0,3 g trat schon nach 4 Tagen der Exitus ein. In dieser Zeit wieder 1 Pfund Gewichtsabnahme.

Im post mortem entnommenen Urin qualitative Eiweissreaction stark positiv. Quantitativ wegen zu geringer Harnmenge nicht ausführbar. Der Harn enthielt keine Comacylinder, obwohl unter Erscheinungen, die dem Coma diabeticum ähnelten, bestehend in grosser Athmung, Convulsionen und Acetongeruch der Exitus eingetreten war.

Auf die Ergebnisse der anatomischen Untersuchung in den bisherigen und den weiteren Versuchen kommen wir am Schluss der Zusammenstellung zurück. (Siehe Tabelle III.)

Das Versuchsthier hatte im Ganzen 1,5 kg abgenommen und in 4 Tagen 0,4 g Phlorhizin erhalten. Auffallenderweise war in diesem Fall die Acetessigsäurereaction bereits positiv vor Darreichung von Phlorhizin und Zuckerausscheidung.

Harnstickstoff und Harnzucker im Versuch III.

Es wurden in den 4 Tagen ausgeschieden 6,48 g N und 12,95 g Zucker. Wir haben demnach ein Verhältniss von 1 : 2.

(Wie erwähnt ist die Zuckermenge gemeint, die nach Abzug des gesammten eventuell aus der Nahrung und dem Phlorhizin stammenden Zuckers restirt.)

Versuch IV.

Ein 18 Pfund schwerer Hund nahm nach 6stündiger Arbeit im Tretrade 1 Pfund ab. Derselbe wird 4 Tage bei einer Diät von 60 g Speck und 30 g fettem Schinken gehalten. Dabei 250 g Gewichtszunahme. Am 5. Tage 0,075 g Phlorhizin subcutan. 9 Tage später, nachdem bis auf 2 g Phlorhizin täglich gestiegen und der Hund 1 Pfund an Gewicht abgenommen, trat der Exitus ein.

Vorher hatte derselbe im tiefen Coma im Käfig liegend stundenlang coordinirte Gehbewegungen gemacht. (Siehe Tabelle IV.)

Tabelle III. Hund III, Gewicht 23 kg.

Datum 1899	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Kohlehydrate in der Nahrung	Phlorhizin	Harnmenge in ccm	N im Harn	Eiweiss im Harn	Linksdrehung des Harns nach dem Vergähren	Acetessigsäure-reaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung aus dem Kohlehydraten der Nahrung erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus dem Phlorhizin erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung + Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
9. Juni	50 g Speck, 50 g Spinat	0,46	47,04	2,22		110	0,94		gering	0	2,22		2,22		
10. "	140 " "	0,50	130,90			280	3,61		0	0					
11. "	155 " "	0,56	144,93			246	2,58		0	0					
12. "	145 " "	0,52	135,58			295	2,27		0	0					
13. "	156 " "	0,56	145,86			369	4,34		0	0					
14. "	103 " "	0,37	96,31			419	2,05		0	schwach					
15. "	45 " "	0,16	42,08		0,02	230	1,61		0	schwach		0,008	0,008		
16. "	40 " "	0,14	37,40			311	1,31		0,1°	mässig stark				3,37	
17. "	—				0,10	353	1,04		0,1°	"		0,038	0,038	0,35	
18. "	—				0,30	424	3,27		0,2°	stark		0,114	0,114	7,21	
19. "	—					136	0,86	Spuren	0,3°	sehr stark				2.18	
							6,48						0,160	13,11	12,95

1899	Kothmenge	N im Koth	Fett im Koth
9. Juni	0		
10. "	0		
11. "	0		
12. "	61,6	1,27	1,67
13. "	0		
14. "	0		
15. "	0		
16. "	0		
17. "	0		
18. "	0		
19. "	0		

TABELLE IV.

Datum 1899	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Kohlehydrate in der Nahrung	Phlorhizin	Harnmenge in ccm	N im Harn	Eiweiss im Harn	Linksdrehung des Harns nach dem Vergähren	Acetessigsäure-reaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus dem Phlorhizin erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung und Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
2. Juli	60 g Speck, 30 g Schinken	1,56	59,47												
3. "	dasselbe	1,56	59,47			380		0							
4. "	dasselbe	1,56	59,47			0		0							
5. "	dasselbe	1,56	59,47		0,075	178	2,24	0	0,1	sehr schwach		0,029	0,029		
6. "	60 g Speck, 30 g Schinken, 75 g Spinat	1,98	59,91	3,33	0,150	290	3,65	0	0,1	"	3,33	0,057	3,387	5,80	
7. "	dasselbe	1,98	59,91	3,33	0,225	135	0,61	0	0,1	"	3,33	0,086	3,416	2,97	
8. "	dasselbe	1,98	59,91	3,33	0,400	347	1,70	0	0,1	"	3,33	0,152	3,482	13,19	
9. "	60 g Speck, 30 g Schinken	1,56	59,47		0,600	390	4,91	0	0,1	"		0,229	0,229	10,92	
10. "	dasselbe	1,56	59,47		1,000	249	3,14	0	0,1	"		0,381	0,381	11,70	
11. "	dasselbe	1,56	59,47		1,500	480	6,86	0	0,1	schwach		0,572	0,572	19,20	
12. "					2,000	152	2,13	0	0,2	"		0,763	0,763	4,71	
13. "					2,500	276	4,64	0	0,2	"		0,953	0,953	19,32	
							27,64						13,212	87,81	74,598

1899	Kothmenge	N im Koth	Fett im Koth
6. Juli	31,0	0,76	0,68
7.—12. Juli	0		
13. Juli	33,0	1,34	1,19
		2,10	1,87

Es gelang demnach, das Thier 8 Tage unter Phlorhizin zu beobachten. Es wurden 8,5 g Phlorhizin gegeben. Der Hund nahm nur 1 Pfund an Gewicht ab.

Der Harn blieb dauernd eiweissfrei. Die Acetessigsäurereaction war bis zum Schluss sehr schwach.

Harnstickstoff und Harnzucker im Versuch IV.

Das Thier schied aus in 8 Tagen 27,64 g N und 74,598 g Zucker. Wir haben also ein Verhältniss von N : Zucker = 1 : 2,7.

Versuch V.

Eine 86 Pfund schwere Dogge nahm nach 6stündigem Karrenziehen 1 Pfund ab. Darauf 3 Tage lang die in der Tabelle angegebene Diät. Am 4. Tage 0,3 g Phlorhizin. Nach 10tägiger bis auf 3,0 g erhöhter Phlorhizindarreichung Exitus. (Siehe Tabelle V.)

Die Beobachtung unter Phlorhizin dauerte 11 Tage. Der Hund nahm im ganzen 5 Pfund ab. Er nahm nur an den fünf ersten Tagen seine Diät, die sechs letzten Tage frass er überhaupt nicht.

Eiweiss trat im Harn in Spuren einen Tag vor dem Exitus auf. Die Acetessigsäure-Reaction blieb schwach positiv.

Harnstickstoff und Harnzucker im Versuch V.

Da der Hund überhaupt nur in der ersten Zeit frass, erschien es angebracht, den Versuch in zwei Perioden zu zerlegen und zwar vom 20. Juli bis 23. Juli und vom 24. Juli bis 28. Juli. In der ersten Periode betrug die N-Ausscheidung 38,9 g, die Zuckerausscheidung 139 g. Das Verhältniss der ersten Periode ist demnach 1 : 3,6.

In der Periode II betrug die N-Ausscheidung 36,1 g, die Zuckerausscheidung 141,5 g. Für Periode II besteht das Verhältniss 1 : 3,9.

Für den ganzen Versuch ist das Verhältniss von N : Zucker 1 : 3,75.

Versuch VI.

Eine 120 Pfund schwere Dogge nahm nach 6stündigem Karrenziehen 3 Pfund ab. Darauf 3 Tage lang Ernährung mit möglichst fettreicher Kost. Am 4. Tage 0,6 g Phlorhizin. 5 Tage später war die tägliche Dosis bereits auf 1,0 g gesteigert. 10 Tage nach der ersten Phlorhizindosis bereits 9,0 Phlorhizin, welche Dosis bis zum letzten Tage, wo sogar 12 g gegeben wurden, als tägliche Dosis beibehalten wurde.

Trotz dieser enormen Dosen blieb der Hund 24 Tage am Leben und erhielt im Ganzen 153 g Phlorhizin subcutan, eine Menge, die selbstredend für die Zuckerausscheidung durch den Zuckergehalt des Phlorhizins selbst von Bedeutung und in Abrechnung zu ziehen ist, wie dies ja auch bei allen Werthen in den Tabellen geschehen ist.

1 Tag vor dem Exitus musste ein Abscess in der linken Seite eröffnet werden. 1 Liter blutigen Eiters entleerte sich und floss zu dem Urin. (Siehe Tabelle VI S. 32 und 33.)

TABELLE V.

Datum 1899	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Kohlehydrate in der Nahrung	Phlorhizin	Harnmenge in ccm	N im Harn	Eiweiss im Harn	Linksdrehung des Harns nach dem Vergähren	Acetessigsäure-reaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus dem Phlorhizin erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung + Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
16. Juli	60 g Speck, 30 g Schinken	1,56	59,47												
17. „	120 g Speck, 50 g Schinken	2,67	117,82												
18. „	dasselbe	2,67	117,82			390		0	0,1	0					
19. „	120 g Speck, 50 g Schinken, 30 g Spargel	2,76	117,90	0,79	0,3	790		0	0,1	0	0,79	0,114	0,904		
20. „	dasselbe	2,76	117,90	0,79	0,6	400	5,08	0	0,1	0	0,79	0,229	1,019	1,60	
21. „	dasselbe	2,76	117,90	0,79	0,9	1310	12,84	0	0,1	gering	0,79	0,343	1,133	41,92	
22. „	dasselbe	2,76	117,90	0,79	1,2	1060	5,49	0	0,1	„	0,79	0,457	1,247	32,86	
23. „	120 g Speck, 50 g Schinken, 30 g Blumenkohl	2,79	117,92	1,37	1,5	1680	15,52	0	0,1	„	1,37	0,572	1,942	68,88	
24. „					1,8	2960	11,40	0	0,1	„		0,686	0,686	53,28	
25. „					2,4	1540	6,25	0	0,1	„		0,914	0,914	18,48	
26. „					3,0	510	4,93	0	0,1	„		1,143		18,36	
27. „					3,0	410	4,36	0	0,15	schwach		1,143		20,50	
28. „						510	5,50	Spuren	0,15	„				11,73	
						440*	3,70	Spuren	0,20	„				19,80	
							75,07						7,845	287,41	279,565

Kothmenge	N im Koth
Während der Versuchsperiode wurde kein Koth entleert. Nach dem Tode wurden dem Darm 88,0 entnommen. Dieselben enthielten:	1,85

In diesem Versuch konnte 23 Tage hindurch Phlorhizin gegeben werden. Diese längste Beobachtungsdauer sowie die hohe Zuckerausscheidung veranlasst uns, etwas näher diesen Versuch zu beleuchten und noch des öfteren auf ihn zurückzukommen.

In den letzten 6 Tagen traten geringe Albumenmengen im Harn auf. Die Acetessigsäure-Reaction war anfangs negativ, wurde dann schwach, stark und in den letzten Tagen sehr stark positiv.

Die Gesammtmenge der Zuckerausscheidung betrug 1360,11 g.

Harnstickstoff und Harnzucker in Versuch VI.

Für die Beurtheilung des Versuches erscheint es angebracht, der langsam steigenden Menge der Acetessigsäure ungefähr entsprechend eine Zerlegung in 5 Perioden vorzunehmen.

Die erste umfasste die vier ersten Tage der Phlorhizindarreichung, die zweite den 5.—9. Tag, die dritte den 10.—14. Tag, die vierte den 15.—19. Tag und die letzte den 20.—23. Tag, an dem der Exitus eintrat.

In der ersten Periode wurden unter 7,8 g Phlorhizin ausgeschieden 27,29 g N und 62,02 g Zucker. Für diese Periode besteht das Verhältniss N: Zucker = 1 : 2,3.

In der Periode II wurden unter 24,7 g Phlorhizin ausgeschieden 104,71 g N und 461,35 g Zucker. Für Periode II besteht somit das Verhältniss N: Zucker = 1 : 4,4.

In der Periode III wurden unter 45 g Phlorhizin ausgeschieden 48,04 g N und 294,90 g Zucker. Für Periode III besteht somit das Verhältniss N: Zucker = 1 : 6,1.

In der Periode IV wurden unter 43,5 g Phlorhizin ausgeschieden 36,28 g N und 324,58 g Zucker. Es besteht also das Verhältniss **N: Zucker = 1 : 9,0.**

In der Periode V wurden unter 30 g Phloridzin ausgeschieden 35,85 g N und 144,85 g Zucker. Es besteht somit für Periode V das Verhältniss von N: Zucker = 1 : 4,1.

Im ganzen Versuch schied das Thier 252,17 g N und 1287,7 g Zucker aus. Wir haben somit ein Durchschnittsverhältniss von 1:5.

Weder so hohe Zuckermengen an und für sich, noch ein über 5 Tage bestehendes Durchschnittsverhältniss von N: Zucker = 1 : 9 haben wir in der uns zur Verfügung gewesenen Litteratur erwähnt gefunden. An einem Tage war das Verhältniss 1 : 13.

Versuch VII.

Eine 78 Pfund schwere Hündin nimmt bei 12stündiger Arbeitsleistung 4 Pfund an Gewicht ab und wird dann 4 Tage auf gemischte und weitere 4 Tage auf die sonst angewendete Diät gesetzt. Darauf 8 Tage hindurch Phlorhizininjection mit 3 g beginnend und auf 12 g steigend. Am 8. Tage der Phlorhizinbehandlung Exitus.

Tabel

Datum 1899	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Kohlehydrate in der Nahrung	Phlorhizin	
7. Octbr.	150 g Speck, 40 g Schinken, 40 g Blumenkohl	2,37	134,90	1,82		
8. „	dasselbe	2,37	134,00	1,82		
9. „	dasselbe	2,37	134,90	1,82		
10. „	dasselbe	2,37	134,90	1,82	0,60	3
11. „	dasselbe	2,37	134,90	1,82	0,9	6
12. „	dasselbe	2,37	134,90	1,82	1,2	6
13. „	dasselbe	2,37	134,90	1,82	2,1	6
14. „	dasselbe	2,37	134,90	1,82	3,0	4
15. „	dasselbe	2,37	134,90	1,82	1,6	21
16. „	300 g Speck, 40 g Blumenkohl	0,91	260,69	1,82	5,1	20
17. „	—	—	—	—	6,0	10
18. „	—	—	—	—	6,0	19
19. „	—	—	—	—	6,0	18
20. „	103 g Speck, 51 g Schinken, 21 g Blumenkohl	2,62	95,21	0,96	9,0	17
21. „	165 g Speck, 80 g Schinken, 33 g Blumenkohl	4,20	152,38	1,50	9,0	19
22. „	190 g Speck, 48 g Schinken, 38 g Blumenkohl	2,82	170,53	1,73	9,0	12
23. „	200 g Speck, 50 g Schinken, 40 g Blumenkohl	2,95	179,45	1,82	9,0	15
24. „	264 g Speck, 35 g Blumenkohl	0,80	229,40	1,59	9,0	16
25. „	204 g Speck, 27 g Blumenkohl	0,62	177,27	1,23	9,0	12
26. „	171 g Speck, 23 g Blumenkohl	0,52	148,59	1,05	7,5	21
27. „	123 g Speck, 16 g Blumenkohl	0,37	106,88	0,73	9,0	19
28. „	81 g Speck, 11 g Blumenkohl	0,24	70,39	0,50	9,0	17
29. „	63 g Speck, 8 g Blumenkohl	0,19	54,75	0,36	9,0	16
30. „	—	—	—	—	9,0	11
1. Novbr.	13 g Speck, 1,8 g Blumenkohl	0,04	11,30	0,08	9,0	10
2. „					12,0	9
3. „						6

Datum 1899.	Kothmeng
10. Septbr.	49,0
11. „	16,0
13. „	18,0
17. „	115,9
18. „	170,0
19. „	40,5
23. „	308,0
27. „	135,9
Nach dem Tode dem Darm entnommen:	38,2

I.

N im Harn	Eiweiss im Harn	Linksdrehung des Harns nach dem Vergähren	Acetessigsäure-reaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus dem Phlorhizin erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung + Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
				1,82				
				1,82				
				1,82				
7,40	0	0,1	0	1,82	0,229	2,049	0	
9,24	0	0,1	0	1,82	0,343	2,163	10,80	
5,82	0	0,1	0	1,82	0,457	2,277	19,22	
6,57	0	0,1	0	1,82	0,800	2,620	20,10	
5,66	0	0,15	gering	1,82	1,143	2,963	23,97	
29,50	0	0,25	„	1,82	0,610	2,430	126,85	
25,45	0	0,40	mässig stark	1,82	1,943	3,763	115,14	
0,31	0	0,60	ziemlich stark	0	2,286	2,286	44,81	
14,71	0	0,60	„	0	2,286	2,286	84,04	
24,74	0	0,50	„	0	2,286	2,286	104,16	
6,86	0	0,50	„	0,96	3,429	4,389	75,68	
8,15	0	0,40	„	1,50	3,429	4,929	52,38	
7,72	0	0,30	„	1,73	3,429	5,159	47,78	
9,70	0	0,20	„	1,82	3,429	5,249	77,00	
5,61	0	0,20	stark	1,59	3,429	5,019	66,80	
4,89	0	0,30	„	1,23	3,429	4,659	52,07	
2,63	0	0,30	„	1,05	2,858	3,908	94,16	
8,06	0	0,40	sehr stark	0,73	3,429	4,159	72,96	
5,53	Spuren	0,25	„	0,50	3,429	3,929	58,63	
5,17	Spuren	0,40	„	0,36	3,429	3,789	67,20	
9,09	0,01 Proc.	0,30	„	0	3,429	3,429	43,66	
1,03	0,015 „	0,30	„	0,08	3,429	3,509	51,45	
7,29	0,02 „	0,40	„		4,572	4,572	37,80	
8,44	nicht bestimmt	0,30	„			0	23,45	
2,17						81,822	1370,11	1288,288

N im Koth	Fett im Koth
0,55	1,04
0,29	0,41
0,32	0,41
2,99	4,43
3,09	9,06
0,65	1,67
5,17	19,22
2,53	6,81
15,59	44,05
0,96	0,86
16,55	43,91

Tabelle VII.

Datum 1900	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Kohlehydrate in der Nahrung	Phlorhizin	Harnmenge	N im Harn	P_2O_5 im Harn	NH_3 im Harn	SO_3 im Harn	Eiweiss im Harn	Linksdrehung des Harns n. d. Vergähren	Acetessigsäure-reaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung a. d. Kohlehydraten d. Nahrung erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus dem Phlorhizin erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung + Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
27. Jan.						1210	15,92	1,390	1,234	} 4,496	0	0,1	0					
28. =						1120	16,02	1,850	1,859		0	0,1	0					
29. =						880	12,50	1,000	0,898	1,227	Geringe Spuren	0,1	0					
30. =	250 g Speck, 50 g Blumenkohl, 50 g Schinken	3,553	236,70	2,28		—	—	—	—	—	0	—	0					
31. =	dasselbe	3,553	236,70	2,28		540	10,43	1,474	0,648	} 7,672	Spuren	0,1	0					
1. Febr.	dasselbe	3,553	236,70	2,28		1240	11,28	1,488	1,897		=	0,1	0					
2. =	dasselbe	3,553	236,70	2,28		1830	5,89	1,135	1,720	} 3,466	Geringe Spuren	0,05	0					
3. =	dasselbe	3,553	236,70	2,28	3,0	350	3,05	0,581	0,655		=	0,15	0	2,28	1,143	3,423		
4. =	dasselbe	3,553	236,70	2,28	3,0	650	2,91	0,384	0,995	} 3,735	=	0,1	gering	2,28	1,143	3,423	12,35	
5. =	dasselbe	3,553	236,70	2,28	6,0	720	6,19	0,936	1,526		=	0,15	schwach	2,28	2,286	4,566	37,44	
6. =	—				9,0	1730	9,69	1,349	3,68		=	0,15	=		3,429	3,429	44,98	
7. =	—				4,0	670	5,44	1,219	0,74	} 3,312	=	0,2	mässig stark		1,526	1,526	23,45	
8. =	—				9,0	1020	5,28	1,163	4,08		=	0,1	=		3,429	3,429	29,48	
9. = *)	—				12,0	2100	1,47	0,168	0,71		=	0,1	schwach		4,572	4,572	5,25	
10. =	—				12,0	850	4,40	1,573	2,47	0,383	=	0,1	=		4,572	4,572	32,73	
							35,38									28,940	185,68	156,74

1900	Kothmenge**)	N im Koth	Fett im Koth	Kohlehydrate im Koth
27. Januar	28,3	0,48	0,66	
29. =	205,4	3,37	8,46	
4. Februar	214,0	3,21	7,08	Spuren
8. =	56,2	0,71	3,01	Spuren

*) Durch einen misslichen Zufall wurde das Trinkgefäss des Hundes an diesem Tage umgestossen; sein Inhalt mischte sich mit dem Urin; nur ein Theil der Flüssigkeit konnte gerettet werden; dieser (2100 ccm) wurde analysirt; vermuthlich sind etwa 2/3 des Urins verloren gegangen.

**) An den übrigen Tagen, also am 28., 30., 31. Januar, 1.—3., 5.—7., 9. und 10. Februar wurde kein Koth entleert.

Wie aus der Tabelle VII S. 34 ersichtlich, wurde in diesem und dem letzten Versuch P_2O_5, NH_3 und SO_3 im Harn bestimmt, aus welchem Grunde, wird des Näheren erörtert werden.

Das Versuchsthier nahm 23 Pfund an Körpergewicht ab. Es hatte schon vor der Phlorhizinvergiftung Spuren von Albumen im Harn, die auch später nicht deutlicher wurden. Die Acetessigsäure-Reaction blieb während der Zuckerausscheidung schwach.

Harnstickstoff und Harnzucker in Versuch VII.

Unter 46 g Phlorhizin wurden ausgeschieden 35,38 g N und 156,74 g Zucker. Wir haben demnach ein Verhältniss von N: Zucker = 1 : 4,5.

P_2O_5, SO_3 und NH_3 im Harn.

Wir stellen die Ausscheidung derselben vor und nach der ersten Phlorhizininjection einander gegenüber.

Vor der ersten Injection wurde ausgeschieden in 7 Tagen:

P_2O_5	8,918 g
NH_3	8,911 g
SO_3	16,861 g

Während der Zuckerauscheidung betrugen die Werthe in 7 Tagen:

P_2O_5	6,793 g
NH_3	14,2 g
SO_3	7,43 g

Die Ausscheidung von P_2O_5 und SO_3 hat demnach unter Phlorhizin abgenommen, die von Ammoniak erheblich zugenommen.

Versuch VIII.

Eine 82 Pfund schwere Hündin wurde genau wie die vorige behandelt, arbeitete 2 mal und nahm dabei 6 Pfund an Gewicht ab. (Siehe Tabelle VIII.)

Das Thier nahm 19 Pfund an Gewicht ab. Während der Zuckerausscheidung trat Albumen in Spuren auf. Die Acetessigsäure-Reaction war Anfangs schwach, wurde am Schluss des Versuchs stark positiv.

Harnstickstoff und Harnzucker in Versuch VIII.

Vor der Phlorhizindarreichung wurden ausgeschieden in 4 Tagen 51,71 g N. Während der 7 Tage der Vergiftung wurden ausgeschieden 128,19 g N und 555,164 g Zucker. Wir haben somit ein Verhältniss von 1 : 4,3.

P_2O_5, NH_3, SO_3 im Harn.

Vor der ersten Injection wurden im Harn ausgeschieden in 4 Tagen:

P_2O_5	10,75 g
NH_3	3,92 g
SO_3	5,398 g

Tabelle VIII.

Datum 1900	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Kohlehydrate in der Nahrung	Phlorhizin	Harnmenge	N im Harn	P_2O_5 im Harn	NH_3 im Harn	SO_3 im Harn	Eiweiss im Harn	Linksdrehung des Harns n. d. Vergähren	Acetessigsäure-reaction des Harns	Zuckermenge, deren Bildung a. d. Kohlehydraten d. Nahrung erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus dem Phlorhizin erklärlich	Zuckermenge, deren Bildung aus den Kohlehydraten der Nahrung + Phlorhizin erklärlich	Zucker im Harn	Differenz an Zucker
1. März	250 g Speck, 50 g Schinken, 50 g Blumenkohl	3,553	236,70	2,28		Vom 27. II. bis 3. III. incl. wurde kein Urin entleert												
2. „	dasselbe	3,553	236,70	2,28														
3. „	dasselbe	3,553	236,70	2,28														
4. „	dasselbe	3,553	236,70	2,28		1480	23,83	4,93	1,894	5,398 (4.–7.)	0	0,1	0					
5. „	dasselbe	3,553	236,70	2,28		720	12,05	2,53	0,857		0	0,1	0					
6. „	dasselbe	3,553	236,70	2,28		0	—	—	—		0	—	—	2,28		2,280		
7. „	dasselbe	3,553	236,70	2,28	6,0	950	15,83	3,29	1,169		0	0	0	2,28	2,286	4,566		
8. „	dasselbe	3,553	236,70	2,28	6,0	1060	14,69	2,59	1,081	9,180 (8.–10.)	0	0	0	2,28	2,286	4,566	48,76	
9. „	dasselbe	3,553	236,70	2,28	6,0	1080	19,66	3,23	1,469		Spuren	0,1	schwach	2,28	2,286	4,556	99,36	
10. „	214 g Speck, 43 g Schinken, 43 g Blumenkohl	3,050	202,62	1,96	6,0	1800	33,14	3,83	3,222		„	0,3	mässig stark	1,96	2,286	4,246	145,80	
11. „					3,0	1710	27,29	3,73	2,770	6,870 (11.–13.)	„	0,3	„		1,143	1,143	104,31	
12. „					3,0	1900	16,76	3,46	2,755		„	0,4	stark		1,143	1,143	95,00	
13. „					6,0	770	12,40	2,20	1,178		„	0,4	mässig stark		2,286	2,286	60,83	
14. „						370	4,25	0,16	0,285	0,370	„	0,4	„				25,90	
							128,19									24,796	579,96	555,164

1900	Kothmenge	N im Koth	Fett im Koth	Kohlehydrate im Koth
4.–8. März	0	—	—	—
9. März	172,2	2,51	9,01	Spuren
10. „	89,8	0,98	0,97	Spuren

Während der Zuckerausscheidung wurden in 7 Tagen ausgeschieden:

P_2O_5	19,20 g
NH_3	12,76 g
SO_3	16,42 g

Verhältnissmässig am meisten hat somit auch in diesem Versuch die Ammoniakausscheidung zugenommen, am wenigsten oder überhaupt kaum die Ausscheidung von P_2O_5.

Nachdem die Anfangs beabsichtigte aus 6 Versuchen bestehende Versuchsreihe bereits beendigt, nahmen wir Kenntniss von dem Vortrag von F. Blumenthal: Ueber Zuckerbildung aus Eiweiss. Derselbe stand uns leider nur im Referat aus der Berliner klinischen Wochenschrift vom 20. November 1899 zur Verfügung. Es heisst daselbst: „Die bisherigen Versuche von Landwehr, Mering, Minkowski u. A. sind nicht mehr als beweisend anzusehen. Alle Nucleo-proteide enthalten, wie man jetzt weiss, 5 atomige Pentose. Es war die Frage, ob in den Nucleo-proteiden die Nucleïnsäure oder das Eiweiss die Kohlehydratgruppe enthält oder ob sie in denselben etwa als dritte Componente enthalten sei. In der Nucleïnsäure hat neuerdings A. Neumann die Pentose aufgefunden. Damit ist die Bildung von Zucker aus Nucleïnsäure erwiesen. In künstlich glykogenfrei gemachten Thieren, wie dies in Versuchen von Mering und Minkowski geschehen ist, ist also immer noch eine Quelle von Kohlehydraten vorhanden. Bendix hat unlängst bei hungernden Thieren nach Phlorhizinvergiftung eine dreifache Steigerung der Menge der Phosphorsäure im Harn gefunden, die ja einen charakteristischen Bestandtheil der Nucleïnsäure bildet. Damit ergiebt sich die Möglichkeit der Abstammung des Zuckers aus Nucleïnsäure in den Versuchen von Mering und Minkowski."

Durch diese Mittheilung sahen wir uns veranlasst, noch zwei weitere Versuche (VII und VIII) vorzunehmen, um ausser den bisher angestellten Berechnungen die Ausscheidung von Phosphorsäureanhydrid, Ammoniak und Schwefelsäureanhydrid festzustellen.

Diese Versuche ergeben, wie aus den entsprechenden Tabellen ersichtlich, dass unter Phlorhizin bei hoher Zuckerausscheidung die Phosphorausscheidung nicht stieg, im Gegentheil in dem einen der Versuche geringer wurde. Die Beobachtung von Bendix, dessen Arbeit uns nicht zur Verfügung stand, können wir demnach nicht bestätigen und sehen uns demnach auch nicht veranlasst zu der Annahme, dass die gefundenen Zuckermengen aus Nucleïnsäure stammen.

Zunächst sei nunmehr kurz auf die pathologisch-anatomischen Befunde der Versuchshunde eingegangen. Was das Gewicht der Thierkörper betrifft, so war dasselbe meist sehr viel geringer als zu Beginn der Versuche. Meist zeigte sich ein ausgesprochener Acetongeruch. Der durch die fast ausschliessliche Fetternährung hervorgerufenen Ueberschwemmung des Körpers mit Fett ist es wohl zuzuschreiben, dass eine erhebliche Verfettung der Musculatur sowie speciell der Leber bei allen Hunden gefunden wurde. Die Leber fand sich stets hochgradig verfettet, anämisch und brüchig. Die Körpermusculatur zeigte ausser der erwähnten Verfettung makroskopisch eine eigenartig Lachsschinken ähnelnde glänzende Farbe.

Das Pankreas wurde durchgehends makroskopisch und mikroskopisch normal gefunden. Die übrigen Organe mit Ausnahme der Nieren boten keine pathologischen Befunde.

Die Nieren waren mit reichlichem perirenalen Fett versehen, die Kapsel gut abziehbar, die Nieren zeigten sich in toto derb und blutreich. Auf dem Schnitt erschien die Rindensubstanz gequollen, die Zeichnung der Rinde verwaschen. Es wechselten anämische Streifen mit hämorrhagisch infiltrirten ab. Die Markkegel waren in ihrer Zeichnung wenig deutlich, verwaschen. Die Marksubstanz anämisch. Mikroskopisch zeigten sich ausgedehnte parenchymatöse Veränderungen. Im Parenchym fanden sich zahlreiche Blutungen, die Kerne der Harncanälchen und zwar der gewundenen wie der geraden waren schlecht oder garnicht gefärbt, dazwischen fettige Degenerationen. Die Kerne der Glomeruli zeigten sich meist gut gefärbt, daneben ausgesprochene Vacuolenbildung an einzelnen Stellen.

Bei frischen Präparaten fanden sich in den Glomeruli amorphe Massen, die als Phlorhizinbestandtheile aufgefasst wurden. Diese Befunde zeigten sich so constant bei allen Hunden, dass ihre gemeinsame Besprechung genügend erscheint.

Bei Versuch I (Dr. Grunow) wurde die post mortem constatirte hochgradige Fettleber einer quantitativen Analyse unterworfen. Dieselbe ergab 44,75 Proc. Wasser, 31,69 Proc. Fett und 17,238 Proc. Eiweiss.

Es gelang niemals weder intra vitam noch post mortem Comacylinder im Harnsidement nachzuweisen. Im übrigen können wir die Beobachtung von v. Mering bestätigen, der auf die Aehnlichkeit der Erscheinungen bei einem seiner phlorhizinvergifteten Hunde mit denen beim Coma diabeticum des Menschen hinweist. Wie schon vorhin kurz erwähnt, fand sich häufig tiefes Coma, sogenannte grosse Athmung, Convulsionen und lebhafter Acetongeruch.

Es fand sich nun bei unseren Versuchen, dass eine gleichmässige Beeinflussung der Harnmenge durch das Phlorhizin nicht stattfand. In einzelnen Fällen stieg dieselbe nach den ersten Injectionen, um gegen das Ende des Versuches wieder abzufallen. Die grösste Zuckerausscheidung fiel fast regelmässig mit der grössten Harnmenge zusammen. Acetessigsäure fand sich im Laufe der Vergiftung stets in einzelnen Fällen schon vor der Phlorhizindarreichung in der Vorbereitungsperiode.

Eiweiss fand sich im Harn in einem Fall während des ganzen Versuches garnicht. In allen übrigen Fällen fanden sich 1—2 Tage ante exitum Spuren; in dem Fall, wo es gelang, den Hund über 3 Wochen zu halten, blieb derselbe bis 5 Tage ante finem eiweissfrei und erreichte auch am Tage des Exitus eine Albumenausscheidung von nur 0,2 ‰. Nierenelemente wurden nie gefunden.

Diese minimalen und nur sub finem vitae auftretenden Albumenmengen sowie das Fehlen von Formelementen, Umstände, welche im Widerspruch mit der postmortal gefundenen Nephritis zu stehen scheinen, lassen darauf schliessen, dass diese Nephritis wohl erst kurz ante exitum einsetzt, ein Umstand, der für die Verwerthung der Resultate unserer Versuche nicht ohne Einfluss sein kann. Die Menge des Harnstickstoff fand in allen Fällen durch die Phlorhizininjectionen eine ganz erhebliche grösseren Eiweisszerfall anzeigende Steigerung. Ein Controlversuch bei an Gewicht gleichen, sowie gleich genährten Hunden, von denen nur der eine Phloridzin erhielt, wurde von Dr. Grunow angestellt und ergab in eclatanter Weise dasselbe Resultat.

Controlversuch ohne Phlorhizin zu Versuch I.

Datum	Nahrung	N in der Nahrung	Fett in der Nahrung	Körpergewicht	Harnmenge	N im Harn
14. April	100 g Speck	0,02	9,3	—	—	—
15. =	—	—	—	—	—	—
16. =	—	—	—	—	138	3,03
17. =	—	—	—	10,3 kg	151	3,53
18. =	75 g =	0,11	69,75	10,0 =	75	1,43
19. =	85 = =	0,13	79,05	10,0 =	135	1,11
20. =	200 = =	0,30	186,00	10,2 =	151	1,51
21. =	132 = =	0,20	122,76	10,4 =	135	0,73
22. =	70 = =	0,11	65,10	10,4 =	nicht gesammelt	—
23.						
24. =	200 = =	0,30	186,00	10,2 =	160	0,80
25. =	119 = =	0,18	110,67	10,5 =	450	1,20
26. =	50 = =	0,08	46,50	10,4 =	135	0,63
27. =	55 = =	0,08	51,15	10,4 =	151	0,70
28. =		—	—	10,4 =	90	0,42

Die Zuckerausscheidung setzte stets bald nach der Injection ein. Schon in 2—3 Stunden nach derselben aufgefangenem Harn war Zucker nachweisbar. Auch an den Tagen, an denen die Hunde nicht frassen, wurden kaum Aenderungen der Zuckermengen constatirt.

In wie weit die Behauptung v. Mering's, die Menge des Zuckers, welche im Urin auftritt, sei unabhängig von der Nahrung, zutrifft, können wir nicht entscheiden, da unsere Hunde möglichst gleichmässige Kost erhielten.

Ein gleichmässiges Verhältniss zwischen Menge des Phlorhizins und Zuckerausscheidung liess sich nicht feststellen. So hatte ein Hund nach der 6. Injection die grösste Zuckerausscheidung, obwohl er später das Vierfache der Dosis Phlorhizin erhielt. Auffallend bei all unseren Versuchen ist, dass die Zuckermengen, auch wenn mit grösseren Phlorhizindosen begonnen wurde, in den ersten Versuchstagen gegen später stark zurücktreten. Es scheint uns das von besonderer Wichtigkeit deswegen, weil es den Einwurf zu widerlegen berechtigt, der Zucker des Harns entstamme dem aufgespeicherten Glykogen. Wäre dieses der Fall, so müssten wir in den ersten Tagen die grösste Ausscheidung erwarten.

Unsere Versuche scheinen uns die Ansicht derer zu bekräftigen, welche annehmen, das Glykogen werde bei kohlehydratfreier Nahrung und angestrengter Muskelarbeit schon stark angegriffen. Dem scheint uns auch der Befund von Moritz und Prausnitz nicht zu widersprechen, die bei zwei phlorhizinvergifteten Hunden gerade an den ersten Tagen grosse Zuckerausscheidung beobachteten und zur Erklärung das Glykogen in Anspruch nehmen. Bei diesen Versuchen handelt es sich um Zuckerausscheidung nach der ersten Phlorhizindosis bei nur 1—3 tägigem Hungerzustand und anscheinend ohne Arbeitsleistung. Wir wollen dahingestellt sein lassen, in wie weit die Ansicht v. Mering's, man könne Hunde nach längerer Carenzzeit und einmaliger Phlorhizingabe glykogenfrei machen, eine Ansicht, die von E. Külz[24]) auf Grund mehrerer Versuche bestritten wird, richtig ist. Wenn jedoch Külz behauptet, es gelänge auch nach mehrfacher Phlorhizindosis nicht, unter den erwähnten Umständen Thiere glykogenfrei zu machen, so scheint uns unser Versuch VI diese Ansicht zu widerlegen.

In diesem Versuch handelt es sich um einen 120 Pfund schweren Hund, der nach 6 stündiger angestrengter Arbeit 3 Pfund abnahm; er wurde während der folgenden 3 Tage mit sehr fettreicher Kost ernährt, die nur eine geringe Menge Schinken und Gemüse enthielt; wie schon früher erwähnt wurde, frassen die Hunde den reinen Speck

nicht. Bei der nun folgenden Phlorhizinbehandlung schied der Hund in den fünf ersten Tagen zusammen 74 g Zucker aus. Am 6. Tage bei geringer Phlorhizindosis allein 126,8 g und in weiteren 18 Tagen zusammen schied er noch ca. 1150 g Zucker aus. Von diesem Hunde, der im Ganzen ca. 1350 g Zucker ausschied, ohne Ersatz durch Nahrungskohlehydrat oder Eiweiss zu erhalten, möchten wir annehmen, dass er im Laufe des Versuches glykogenfrei wurde.

Um noch einmal auf die N-Ausfuhr zurückzukommen, so ergab sich, dass sich dieselbe unter Phlorhizin sofort ganz erheblich steigerte, an einigen Tagen das Vierfache der Ausscheidung vor der Phlorhizindarreichung betrug. Speciell im Versuch VI, den wir, da er am längsten beobachtet werden konnte, noch des öfteren speciell heranziehen müssen, obwohl ganz entsprechende Resultate ja auch, wie die Tabellen zeigen, in den anderen Versuchen zu Tage traten, war an einigen Tagen die N-Ausscheidung eine unverhältnissmässig grosse. Diese Tage waren mit grosser Regelmässigkeit dann auch die, an denen die grössten Zuckermengen erzielt wurden.

Während bei Phlorhizindarreichung in 23 Tagen zusammen nur 28,13 g N in der Nahrung zugeführt wurden, betrug in demselben Zeitraum die N-Ausscheidung 252,17 g. Es muss demnach eine ganz erhebliche Einschmelzung von Körpereiweiss stattgefunden haben. Auffallend ist, dass gegen Ende der einzelnen Versuche, wo die Nahrungs- und somit auch die N-Aufnahme eine minimale war oder zuweilen gleich Null wurde, die N-Ausfuhr im Harn eine nennenswerthe Reduction nicht fand. Diese Thatsache scheint uns weniger mit Rücksicht auf die geringe N-Zufuhr von Wichtigkeit, denn wie die angegebenen Zahlen beweisen, beträgt dieselbe ungefähr nur $^1/_{10}$ der N-Ausscheidung und kommt füglich kaum in Betracht. Wichtig dagegen erscheint uns der erwähnte Umstand deswegen, weil er uns eine gute Handhabe giebt zur Beurtheilung der Frage, ob infolge der durch Section nachgewiesenen Nephritis eine Zurückhaltung der Abbaustoffe des Eiweisses stattfindet. Wäre dieses in erheblichem Grade der Fall, und würde somit N, der von zerfallenem Eiweiss stammt, zurückgehalten werden, so müsste das dem schliesslichen Verhältniss von N : Zucker im Harn und seiner Verwerthung für weitere Folgerungen eine beträchtliche Einschränkung geben.

Nun lässt sich aber bei unseren Versuchen eine wesentliche oder gesetzmässige Abnahme der N-Ausscheidung nicht constatiren, wie ja überhaupt in unseren Fällen die post mortem nachgewiesene Nephritis nur minimale Erscheinungen machte. Und selbst wenn eine hochgradige Nephritis nachgewiesen wäre und eine Retention

von N dadurch sehr wahrscheinlich würde, so bliebe immer noch zu berücksichtigen, dass die mit solchen Nephritiden einhergehende Albumenausscheidung mit ihrem N-Gehalt ein Aequivalent für den eventuell retinirten N bilden könnte.

Nachdem so nachgewiesen, dass eine ganz erhebliche Steigerung der N-Ausscheidung bei Phlorhizinvergiftung selbst bei minimaler N-Zufuhr stattfindet, dass diese Ausscheidung das Zehnfache der Einfuhr betragen kann, muss als sicher angenommen werden, dass ein entsprechender Eiweisszerfall stattfindet.

Wie verhält sich nun dazu die Zuckerausscheidung? Wir wiederholen, dass bei sämmtlichen Angaben über ausgeschiedenen Zucker in den Tabellen und der sich an sie anschliessenden Zusammenfassung, die Zuckermengen bereits abgezogen sind, die aus etwaigen Nahrungskohlehydraten sowie aus dem Zuckergehalt des Phlorhizin selbst herstammen. Dabei ist angenommen, dass diese Zuckermengen ohne Abzug im Harn zur Ausscheidung kommen. Der im Koth zur Ausscheidung gekommene N ist, wie aus den Tabellen ersichtlich, berechnet, aber für die weitere Verrechnung wegen seines geringen Quantums nicht berücksichtigt worden.

Sehen wir ab von Versuch III und IV, — in ersterem wurde das Steigen der Phlorhizindosis durch den schon nach 4 Tagen eintretenden Exitus verhindert — so schwankt in 6 Versuchen das Verhältniss von Harnstickstoff: Harnzucker zwischen 1:3,5 und 1:5; im Durchschnitt war es = 1 : 4,1.

Ein so hohes Durchschnittsverhältniss bei einer solch langen Versuchsreihe haben wir in der uns zur Verfügung gewesenen Litteratur nicht gefunden. Dabei wurde in 3 Versuchen dieses Verhältniss noch bedeutend überschritten und betrug nach obiger Berechnung für den Versuch VI, bei welchem das Versuchsthier 23 Tage hindurch unter Phlorhizin beobachtet werden konnte, im Durchschnitt 1 : 5. Gegen Ende des Versuchs betrug das Verhältniss in einer fünftägigen Periode sogar 1 : 9 und vollends an einzelnen Tagen 1 : 10,6, 1 : 11 und 1 : 13.

Das Gewicht der Hunde scheint auf die Quantität ihrer N- und Zuckerausscheidung ohne ganz regelmässigen Einfluss zu sein, nur gelang es durchweg, den grossen Thieren durch längere Zeit grössere Phlorhizindosen zu geben und insofern höhere Gesammtausscheidungen zu erzielen. Auch die Grösse der Phlorhizinzufuhr lässt keinen sicheren Einfluss auf die Quantität von N und Zucker und ihr gegenseitiges Verhältniss erkennen. So schieden in den Versuchen VII und VIII unter ungefähr gleich grossen Phlorhizingaben zwei fast

gleich schwere Hündinnen N- und Zuckermengen aus, deren Verhältniss zu einander einmal 1 : 4,5 das andere Mal 1 : 4,3 betrug, also kaum variirte. Dabei war die Gesammtmasse des ausgeschiedenen N und des Zuckers unter den erwähnten fast gleichen Bedingungen bei Versuch VIII 3,5 mal so gross als bei Versuch VII.

Da auch die Vorbehandlung in beiden Versuchen gleich war, so können wir eine Erklärung für dieses eigenartige Verhalten nicht geben.

Werfen wir einen Blick auf die Tabellen, so finden wir, dass, während wie erwähnt das Durchschnittsverhältniss von N: Zucker ein einigermassen stabiles ist, in den Ausscheidungen der einzelnen Tage enorm wechselnde Verhältnisse zur Beobachtung kommen.

Da diese Erscheinung sich auch dann zeigte, wenn klinisch sicher noch keine Nephritis bestand, also von einer N-Retention auch noch keine Rede sein konnte, so mangelt uns auch hierfür bisher eine Erklärung. Minkowski fand im Anfang einzelner Versuche ein Verhältniss N: Zucker = 1 : 7, einmal sogar von 1:10. Er selbst schreibt dies wohl mit Recht einem grösseren Glykogenvorrath der Versuchsthiere zu, zumal dieselben reichlich mit Kohlehydraten gefüttert waren und keine Carenzzeit durchgemacht hatten.

In unseren Versuchen fanden sich nun solche Verhältnisszahlen häufig und zwar trotz kohlehydratfreier Nahrung und Arbeitsleistung, ja es fand sich der Factor 9 im Verlaufe der Versuche für mehrere (5) Tage. Am eclatantesten ist auch dies wieder im Versuch VI der Fall. Hier stand nach 17tägiger vorheriger ganz bedeutender Zuckerausscheidung (über 1000 g) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Stickstoff und Zucker einmal im Verhältniss 1 : 11, am folgenden Tage sogar 1 : 12.

Was die Quantität des ausgeschiedenen Zuckers überhaupt betrifft, so zeigen die Tabellen, dass Tagesmengen über 100 g nicht selten waren. Die grösste Ausscheidung in 24 Stunden betrug 145,8 g. Ihr stand eine N-Ausscheidung von 33,1 g gegenüber. Hund VI schied in 23 Tagen ca. 1300 g Zucker aus. Wie verhalten sich nun die von uns gefundenen Zahlen über das Verhältniss von Harnstickstoff zu Harnzucker zu den von Minkowski gefundenen? In Anbetracht der grossen Bedeutung, die dem von diesem Forscher angegebenen Verhältniss von N : Zucker des Harns für die Frage der Zuckerbildung aus Fett beigelegt wird, scheint uns ein Vergleich mit unseren Zahlen wichtig.

Wie in der Einleitung erwähnt ist, zog Minkowski seine Beobachtungen aus Versuchen an Thieren, die durch Totalexstir-

pation des Pankreas diabetisch gemacht waren. Ob eine grössere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens durch diese Operation oder durch die Vergiftung durch Phlorhizin, wie bei unseren Versuchen, hervorgerufen wird, wollen wir nicht entscheiden. Sicher ist, dass unsere Versuche das von Minkowski stabil gefundene Verhältniss von Harn N : Harnzucker = 1 : 2,8 nicht ergeben, sondern dass bei unseren phlorhizinvergifteten Hunden der Factor ein grösserer ist.

In Versuch VI schied das Versuchsthier 252 g N und 1278 g Zucker aus. Würden wir in diesem Falle die Minkowski'schen Zahlen zu Grunde legen, so müsste bei einer N-Ausscheidung von 252 g die Zuckerausscheidung 706 g betragen. Es blieben dann 572 g Zucker übrig, deren Herkunft unerklärlich bliebe, wollte man nicht dass Fett als Zuckerbildner heranziehen. Wir sind nicht geneigt, ohne weiteres diesen Schluss zu ziehen. Es wäre ja denkbar, dass im ungeschädigten Organismus eine weitgehendere Ausnutzung des Eiweisses zur Zuckerbildung stattfindet, als der Factor von Minkowski 2,8 angiebt. Wahrscheinlich erscheint uns dies um so weniger, als nach den von Kossel unternommenen Eingangs erwähnten Versuchen nur 20 Proc. des gesammten C-Gehaltes des Eieralbumins in zuckerartigen Verbindungen vorhanden sein können.

Wir glauben danach berechtigt zu sein, das Resultat unserer Untersuchungen in folgenden Sätzen zusammenzufassen:

1. Bei unseren phlorhizinvergifteten Hunden ist der Factor von N und Zucker ein grösserer als der von Minkowski bei seinen Versuchen gefundene. Während Minkowski denselben = 2,8 ermittelte, beträgt er in unserem Versuch VI im Durchschnitt 5, gegen Ende des Versuches in einer fünftägigen Periode 9, an zwei auf einander folgenden Tagen 10,6 und an einem Tage sogar 13.

2. Es ist nicht angängig, dieses hohe Verhältniss auf die Zurückhaltung von N im Körper zurückzuführen.

3. Die gefundenen Verhältnisszahlen sind so gross, dass die Entstehung des Zuckers durch Abspaltung aus dem Eiweiss nach allen anderen Beobachtungen als ausgeschlossen betrachtet werden kann. Es bleibt also nur die Möglichkeit, dass der Zucker sich entweder aus Fett gebildet hat oder dass der Kohlenstoff der Zerfallsproducte des Eiweissmoleküls für die Zuckerbildung verwandt wird. Letzteres ist aber eine Hypothese, welche uns noch weit weniger begründet erscheint als die Annahme, dass der Zucker aus Fett entsteht.

Wohl verstanden beziehen sich unsere Schlussfolgerungen einstweilen nur auf den Phlorhizindiabetes. Inwieweit dieselben auf die Stoffwechselvorgänge beim menschlichen Diabetes zu übertragen sind, gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit.

Der Einwurf, durch die Phlorhizinvergiftung werde das Allgemeinbefinden der Hunde erheblich alterirt, lässt sich im Hinblick auf den bei allen Versuchen schliesslich eingetretenen Exitus nicht leicht widerlegen. Thatsache ist, und das geht aus den Tabellen hervor, dass bei fast allen Versuchen bis wenige Tage vor dem Tode das Allgemeinbefinden der Thiere, soweit die Fresslust ein Maassstab dafür ist, kaum beeinträchtigt war.

Wir selbst stehen auf dem Standpunkt, dass, wenn die Voraussetzung, von der wir ausgingen, richtig ist, d. h. der von Minkowski gefundene Factor 2,8 die höchste Ausnutzung des Eiweisses zur Zuckerbildung im Thierkörper angiebt, unsere Ergebnisse so gut wie die beim menschlichen Diabetes von Rumpf und von Rosenquist erhobenen Befunde für eine facultative (v. Noorden) Bildung von Zucker aus Fett sprechen.

Unsere Ansicht findet eine Stütze in der Eingangs erwähnten, theils auf rein chemischem, theils auf experimentellem Wege gefundenen Thatsache, dass zum mindesten ein Component des Fettes, das Glycerin, in zuckerartige Verbindungen übergeführt werden kann.

Herr Professor Dr. Rumpf hat uns bei Ausführung dieser Arbeit in liebenswürdigster Weise durch Rath und That unterstützt. Wir sprechen ihm auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank aus.

Litteraturverzeichniss.

1. Seegen, Die Zuckerbildung im Thierkörper. 1890.
2. Weiss, Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. XXIV.
3. v. Bunge, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1898.
4. Liebreich, Berl. klin. Wochenschrift Nr. 10. 1899.
5. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 1898.
6. v. Mering, Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XIV und XVI.
7. Minkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXI.
8. Moritz und Prausnitz, Zeitschrift f. Biologie Bd. XXVII.
9. Geelmuyden, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXVI.
10. Halsey, Sonderabdruck aus den Sitzungsberichten der Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften zu Marburg. Nr. 5. Mai 1899.
11. Contejean, Compt. rend. soc. biol. T. XLVIII. 1896.
12. Bouchard, Semaine médical. 1887.
13. Lusk, American Journal of Physiol. Vol. I. 1898.
14. Müller und Seemann, Deutsche med. Wochenschrift Nr. 13. 1899.
15. E. Fischer, Bericht der Deutschen chem. Gesellschaft Bd. XXIII.
16. Külz. Zu der 50jährigen Doctor-Jubelfeier des Herrn Carl Ludwig. Marburg 1890.
17. Rumpf, Berl. klin. Wochenschrift Nr. 9. 1899.
18. Rumpf, Berl. klin. Wochenschrift Nr. 31/32. 1895.
19. v. Jaksch, Klin. Diagnostik innerer Krankheiten. 4. Aufl. 1896.
20. Rosenquist, Berl. klin. Wochenschrift Nr. 28. 1899.
21. Luethje, Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. XXXIX. Heft 5/6.
22. E. Voit, Zeitschrift f. Biologie Bd. XXXV. 1897.
23. J. Koenig, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel. Bd. II. 1993. S. 48.
24. Külz und Wight, Zeitschr. f. Biologie Bd. XXVII. 1890.

III.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Laboratorium zu Strassburg.

156. Ueber das Pigment der Hämochromatose des Darmes.

Von

Dr. **Max Rosenfeld**,
früherer Assistent der medicinischen Klinik zu Strassburg.

Abnorme braune Pigmentirungen des Darmes, speciell der Mucosa und Muscularis sind neuerdings mehrfach beschrieben und anatomisch untersucht. Die Fälle, in denen sich solche Pigmentirungen fanden, waren oft pathologisch-anatomisch und klinisch sehr von einander verschieden und dementsprechend war die Beurtheilung derselben in ihrer Herkunft und Bedeutung oft nicht die gleiche. Schon darüber, ob es sich hier um einen eigentlichen pathologischen Vorgang handelt, war man sich nicht einig.

Blaschko[1]) beschreibt braune Pigmentirungen des Darmes von Fällen mit Altersatrophie und allgemeiner Kachexie und erklärt diese Pigmentirungen für physiologische Altersveränderungen.

Jürgens[2]) meint, dass es sich in exquisiten Fällen rostbrauner Pigmentirungen des Darmes um eine besondere Krankheit des Darmes, eine progressiven Atrophie handelt, die gelegentlich sogar einen tödtlichen Ausgang veranlassen kann.

Nach v. Recklinghausen[3]) gehören die braunen Pigmentirungen des Darmes zu der von ihm als Hämochromatose bezeichneten Pigmentirungen in den verschiedensten Organen. Die Hämochromatose findet sich in den Wandungen des Darmes und Magens und zwar namentlich in der Muscularis, selten in der Muscularis der Harnblase, Ureteren, ferner in den Wandungen der Blutgefässe und vor allem der Lymphgefässe, soweit sie Musculatur haben. Das braune Pigment liegt nach v. Recklinghausen deutlich innerhalb der glatten Muskelfasern, niemals in den Muskeln mit quergestreiften Fasern.

---

1) Blaschko, Mittheilungen über eine Erkrankung der sympathischen Geflechte des Darmes. Virchow's Archiv Bd. XCIV. 1883.

2) Jürgens, Münchner med. Wochenschrift Nr. 23. 1890.

3) v. Recklinghausen, Tageblatt der Heidelberger Naturforscherversammlung. 1889.

Ferner werden bei weit verbreiteter Hämochromatose die meisten Drüsen (Magen, Darm) braun gefärbt.

Das Pigment, was in all solchen Fällen wesentlich in Betracht kommt, bezeichnet v. Recklinghausen als Hämofuscin. Es hat nach ihm im nicht isolirten Zustande folgende Eigenschaften. „Es ist eisenfrei, niemals krystallinisch, feinkörnig, rein gallebraun; es ist beständig in Weingeist, Aether, Chloroform und starken Säuren", woraus schon hervorgeht, dass es kein Lipochrom sein kann.

Goebel[1]) hat über hundert normale und pathologische Därme auf ihr Pigment hin untersucht und kam kurz zu folgenden Resultaten.

Pigmentirungen einzelner Darmmuskelzellen sind beim Erwachsenen regelmässig zu finden. Die Pigmentirung nimmt im Alter zu, kann aber auch bei kachektischen jüngeren Individuen sehr reichlich sein, so dass die Farbe des Darmes rostbraun werden kann. Die verschiedenen Abschnitte des Darmes sind verschieden stark betroffen, das Jejunum am stärksten, das Ileum schwächer, das Coecum und Colon noch weniger oder gar nicht. Der starken Pigmentirung des Darmes entsprach aber keineswegs die Menge des Pigmentes, welches in Milz, Leber, Niere gefunden wurde. Nur die Pigmentirung des Herzens, sowie der gesammten glatten Musculatur zeigte meist dieselbe Intensität wie die des Darmes. Das Pigment liegt nach Goebel nur innerhalb der glatten Muskelzellen; eine Anzahl derselben ist immer pigmentfrei. Das Pigment ist in Chloroform, Aether, Alkohol unlöslich und giebt weder mit Ferrocyankalium noch mit Schwefelammonium Eisenreaction. Die Resultate Goebel's stimmen also im Wesentlichen mit denen Recklinghausen's überein. Auf die von Goebel beschriebenen Veränderungen an den Muskelzellen und an deren Kernen komme ich unten noch zurück.

Was nun die Herkunft des Pigmentes angeht, so weist Goebel die Ansichten zurück, dass das Pigment von aussen stamme, oder vom Gallenfarbstoff, oder dass es ein Lipochrom sei. Er schliesst sich vielmehr der Ansicht von Recklinghausen an, dass das rostbraune Darmpigment von Blutfarbstoffen abstamme und als Zeichen beginnender Hämochromatose aufzufassen sei.

Die Abstammung vom Eiweiss ist nach Goebel unwahrscheinlich, obwohl er die Möglichkeit nicht ganz ausschliesst.

Ich habe nun versucht, aus drei menschlichen Därmen, welche makroskopisch mehr oder weniger das Bild der Hämochromatose

1) Goebel, Pigmentablagerungen in der Darmmusculatur. Virchow's Archiv Bd. CXXXVI. 1893.



boten, das Pigment möglichst rein darzustellen und auf seine Eigenschaften zu prüfen. Das Material hatte Herr Prof. v. Recklinghausen dem Institute freundlichst zur Verfügung gestellt. Von den drei verwendeten Därmen stammte der eine von einem kachektischen Cirrhotiker, der klinisch ausser einer geringen Epistaxis kein Zeichen hämorrhagischer Diathese bot und in der Autopsie, abgesehen vom Darme, keine abnormen Pigmentirungen zeigte. Aus der Krankengeschichte will ich nur erwähnen, dass der Patient wegen eines starken Ascites oft punktirt wurde, zeitweise an Durchfällen litt. Der Blutbefund war normal.

Der zweite Darm stammte von einem Tuberculösen und zeigte nur im Jejunum abnorme Pigmentirungen. Ueber den dritten Darm stehen mir nähere Angaben nicht zur Verfügung. Die Därme zeigten eine intensiv braunrothe Farbe, welche schon durch die Serosa hindurch sehr deutlich hervortrat. Hämorrhagien waren an den Därmen nicht vorhanden. Nach Abziehen der Serosa wurden diejenigen Theile der Muscularis und Mucosa, welche die Pigmentirung zeigten, fein zerschnitten und der Organbrei mit 200 ccm künstlichen Magensaftes (Schweinemagen) und 200 ccm 0,4 procent. HCl zur Verdauung im Brutschranke einige Wochen sich selbst überlassen. Die Verdauungsflüssigkeit musste öfters gewechselt werden. Nach einigen Wochen ist dann, ohne dass Fäulniss eingetreten ist, das Gewebe vollständig aufgelöst, das Pigment liegt am Boden und kann zunächst noch mit allen möglichen Verunreinigungen abfiltrirt werden. Der Rückstand auf dem Filter wurde mit Wasser, Alkohol, Aether ausgewaschen nnd dann mit ganz verdünnten Na_2CO_3-Lösung extrahirt. Der braune Farbstoff ging leicht in Lösung. Dreimalige Extraction genügte. Das schwach alkalische Filtrat bei geringer Temperatur eingeengt, fällte ich mit Salzsäure, wobei der Farbstoff in braunen Flocken sich abscheidet und auf einem Filter gesammelt werden kann. Das Pigment wurde dann von Neuem mit Natriumcarbonat gelöst, wieder gefällt und so fort bis bei der fünften oder sechsten Fällung das Filtrat wasserklar abfliesst. Das so gewonnene Präparat habe ich dann noch zur sicheren Entfernung der Eiweisssubstanzen mit verdünnter Essigsäure gekocht, nochmals in Natriumcarbonat gelöst und mit HCl gefällt.

Jeder der Därme wurde für sich in der eben angegebenen Weise behandelt. Die über Schwefelsäure getrockneten Substanzen stellen ein dunkelbraunes amorphes Pulver dar, das in Säuren, Aether, Alkohol, Chloroform ganz unlöslich ist, sich dagegen in fixen, wie kohlensauren Alkalien, leicht löst, aus welchen Lösungen es durch

Säuren ausfällt. Die Löslichkeit der Substanz in Alkalien geht verloren, wenn man die Substanz längere Zeit mit Salzsäure kocht, ein Verhalten, was auch die aus dem Eiweiss künstlich dargestellten Melanine zeigen. Das Pigment erwies sich in allen 3 Fällen als eisenfrei, aber als schwefelhaltig. Die alkalische Lösung verhält sich spectroskopisch völlig indifferent. Da die Ausbeute an Pigment bei den einzelnen Därmen eine sehr geringe war, so konnten ich eine quantitative Analyse der einzelnen Präparate, die in den oben erwähnten Eigenschaften völlig unter einander übereinstimmten, nicht ausführen. Daher habe ich die aus den einzelnen Därmen stammenden Substanzen zusammengethan, noch einmal gelöst, gefällt und über Schwefelsäure getrocknet. So erhielt ich im Ganzen 0,0871 g Substanz, welche ich zu einer quantitativen Schwefelbestimmung benützte. Dieselbe ergab einen Gehalt von 3,70 Proc. Schwefel.

Vergleichen wir nun die auf anatomischem und chemischem Wege gefundenen Resultate über die Herkunft und Beschaffenheit des Darmpigmentes. Das Hämofuscin wird als Abkömmling des Blutfarbstoffes betrachtet, weil es bei verschiedenen pathologischen Zuständen mit dem Hämosiderin zusammen im Organismus vorkommt. Dabei ist aber zu bemerken, dass das Hämofuscin nie mit Hämatoidin zusammen vorkommt, dass es nie zusammen mit Hämosiderin in der glatten Muskelzelle vorhanden ist und sich nie in grossen traumatischen Pigmentirungen findet (cf. Recklinghausen l. c.). Ferner ist es auffallend, dass das in Frage stehende Pigment sich oft nur im Darm oder nur in der gesammten glatten Musculatur findet.

Man kann sich nach Ansicht verschiedener Autoren, die in den Einzelheiten ihrer Ansicht von einander abweichen, die Pigmentirung des Darmes so zu Stande gekommen denken, dass nach primärer Zerstörung rother Blutkörperchen eisenhaltiges Pigment zuerst in Milz und Leber u. s. w. abgelagert wird und hier den als Hämosiderosis beschriebenen Zustand darstellt. Dort kann nun das Pigment durch Blut- oder Lymphstrom ausgelaugt und nach andern Organen transportirt werden und z. B. in den glatten Muskelzellen, Bindegewebszellen von Neuem zur Abscheidung gelangen (cf. Goebel l. c. und Quincke[1]). Diese besondere Eigenschaft der Muskelzellen, den Farbstoff zu verdichten und zu fixiren, wird als Hämochromophilie bezeichnet (v. Recklinghausen l. c.). Auf die Ansicht Ehrmann's[2]), welcher alles im Körper auftretende Pigment aus dem Blutfarbstoff durch die specifische Thätigkeit sogenannter Melano-

1) Quincke, Archiv f. klinische Med. Bd. XXVII. 1880.
2) Bibliotheca medica Abth. D. II H. 1896.

blasten entstehen lassen will, brauche ich hier nicht näher einzugehen. Die Ansicht ist jedenfalls so verallgemeinert nicht richtig.

Ferner steht die Frage zur Discussion, ob es sich bei diesem Darmpigment nicht um Degeneration handelt, die an Ort und Stelle entsteht.

Dass es sich um fettige Degeneration handelt, ist aus verschiedenen oben erwähnten Gründen ganz auszuschliessen. Gegen Degeneration überhaupt spricht nach v. Recklinghausen die gute Erhaltung der Muskelzellen, namentlich deren Kerne. Goebel hat ebenfalls genau auf Veränderung an den Kernen der pigmentirten Zellen geachtet, er schreibt: „Für eine gewisse Alteration des Kernes spricht das Vorhandensein von sehr kleinen Kernen. In manchen besonders stark pigmentirten Fasern war der Kern oft auf über ein Drittel der benachbarten Kerne geschrumpft, dabei öfters ganz homogen gefärbt. Zweitens spricht für eine Kernalteration die Beobachtung, dass die stark pigmentirten Darmpräparate deutlich eine viel geringere Anzahl Kerne in der Musculatur aufweisen als die weniger oder gar nicht pigmentirten."

Jedenfalls ist darnach die Möglichkeit einer Pigmentdegeneration nicht von der Hand zu weisen (cf. Nissl, Pigmentdegeneration[1]).

Wir haben also schon morphologisch Manches gefunden, was die Abstammung dieses Pigmentes der glatten Musculatur (speciell des Darmes) vom Blutfarbstoff als unsicher erscheinen lässt.

Die chemischen Eigenschaften, insbesondere der Schwefelgehalt des von mir isolirten Pigmentes sprechen dagegen, dass dasselbe von Blutfarbstoff abzuleiten ist und weisen es der Gruppe der Melanine zu, die als directe Abkömmlinge der Eiweissstoffe angesehen werden müssen. Dass das Hämochromatosepigment die gleiche Abstammung hat, beweist sein Schwefelgehalt.

Das von mir untersuchte Material entstammte solchen Fällen, in denen nur eine rostbraune Pigmentirung der Muscularis des Darmes vorhanden war. Weitere Untersuchungen an Fällen von brauner Atrophie des Herzens, namentlich aber an Fällen von exquisiter Hämochromatose, in denen reichliches Pigment sich auch in anderen Organen findet, müssen in der oben angegebenen Weise angestellt werden, um zu entscheiden, ob diese isolirten Pigmentirungen des Darmes, speciell der Muscularis oder der glatten Musculatur überhaupt eine besondere Stellung in ätiologischer Beziehung einnehmen.

1) Wanderversammlung südwestdeutscher Neurolog. in Baden-Baden. 1899. S.24

IV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Laboratorium zu Strassburg.

157. Ueber das Verhalten des Melanoidins und des jodhaltigen Spongomelanoidins im thierischen Organismus.

Von

Dr. **Max Rosenfeld,**
früherer Assistent der medicinischen Klinik zu Strassburg.

Die hier folgenden Versuche, welche ich im Anschluss an einige unten mitgetheilte klinische Beobachtungen angestellt habe, befassen sich mit dem Verhalten künstlicher Melanine im Thierkörper, speciell ihrer Toxicität und Ausscheidung.

Ich verwandte zu diesen Versuchen zunächst die Melanoidinsäure, die aus Pferdeblutfibrin in derselben Weise wie aus dem Serumalbumin gewonnen werden kann.[1] Getrocknetes, durch Schlagen gewonnenes Fibrin wurde mit 12 Proc. Salzsäure circa 10 Stunden gekocht. Die tiefschwarze Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbad zur Verjagung der Salzsäure mehrfach eingedampft, filtrirt, der Rückstand ausgewaschen und in verdünnter Kalilauge gelöst. Aus dieser tiefbraunen Lösung wurde die Melanoidinsäure durch Salzsäure gefällt, abfiltrirt, wieder gelöst und so fort bis das Filtrat etwa bei der sechsten Fällung ganz klar abfliesst. Der schwarze, flockige Niederschlag wurde dann noch gründlich mit kochendem Wasser, Alkohol, Aether gewaschen und dann getrocknet.

Die Melanoidinsäure ist eine glänzend schwarze, amorphe Masse, deren leichte Löslichkeit in Alkalien durch starkes Trocknen erheblich vermindert wird; sie ist unlöslich in allen Säuren, Aether und Alkohol. Die Elementaranalysen der über H_2SO_4 im Vacuum bei 100° getrockneten Substanz ergab

68,93 Proc. C 7,9 H 1,65 Schwefel.

Zu einer zweiten Analyse und zu einer Stickstoffbestimmung reichte die Substanz nicht aus.

---

1) Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. u Pharmakol. Bd. XXXIX.

Die Substanz wurde in Natriumcarbonat gelöst und diese ganz schwach alkalisch reagirenden 0,1—02 procent. Lösungen zur intravenösen Injection bei Kaninchen verwandt. Die Substanz erwies sich als intensiv toxisch.

Bei der Injection (intravenös) von 0,03—0,04 Substanz bekamen die Thiere heftige Zuckungen in allen Extremitäten und Kopf und waren nach der Injection sehr matt. Wurde die Injection an den folgenden Tagen wiederholt, so gingen die Thiere regelmässig in einigen Tagen zu Grunde. Besondere Vergiftungssymptome wurden nicht constatirt. Der Urin, der durch Auspressen gewonnen wurde, zeigte circa 24 Stunden nach der Injection eine intensiv dunklere Färbung, war aber im Uebrigen normal. Da die Thiere nun bei Injection grösserer Menge von Substanz schon in einigen Stunden eingingen, so erschien es aussichtslos, eine erhebliche Ausscheidung der Melanoidinsäure im Urin zu erreichen.

Zur Application per os reichte die Substanz nicht aus.

In einer zweiten Versuchsreihe verwandte ich die melaninartige, jodhaltige Substanz des Badeschwamms, welcher man neuerdings wieder viel Aufmerksamkeit geschenkt hat.[1]).

Zur Isolirung des sogenannten Jodospongins (Harnack) oder Spongomelanoidins (Schmiedeberg) bediente ich mich einer Methode, die Prof. Schmiedeberg schon vor einigen Jahren angewendet hatte.

Gewöhnliche Schwämme wurden geklopft, klein geschnitten, mit heissem Wasser, Kalilauge, Salzsäure abwechselnd gereinigt und dann mit 12 Proc. Salzsäure 8—10 Stunden gekocht. Das Gefüge des Schwammes war dann völlig zerstört und die salzsaure Flüssigkeit enthielt dann die jodhaltige Substanz in braunen Flocken. Nach Verjagung der Salzsäure auf dem Wasserbade wurde die Substanz abfiltrirt, gewaschen, in verdünnter Kalilauge gelöst, wieder mit Salzsäure gefällt, und so fort, bis das Filtrat wasserklar von der frisch gefällten Substanz abfloss.

Die so nach der Schmiedeberg'schen Methode gewonnene Substanz zeigt dieselben Eigenschaften wie das Jodospongin Harnack's.

Die Substanz ist nach frischer Fällung ziemlich hell, dunkelt beim Trocknen nach und verbrennt mit eigenthümlichem Geruche. Sie ist in Alkalien leicht löslich und durch Säuren fällbar. In Alkohol fast unlöslich, in Aether unlöslich. Das Jod ist in fester

---

1) Harnack, Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XXIV. S. 413.

Bindung und lässt sich nur durch Schmelzen mit dem Oxydationsgemisch nachweisen.

Die analytische Untersuchung dieser Präparate ergab:
50,62 Proc. C, 6,53 Proc. H, 12,3 Proc. N, 4,86 Proc. J, 0,98 S

Die Lösung der jodhaltigen Substanz im Natriumcarbonat benutzte ich zu intravenösen Injectionen. Ich gebe hier das Protokoll eines meiner Versuche am Kaninchen.

Versuchstag	Menge der injicirten Substanz	Urin	Bemerkungen
1.	0,05 in die Fussvene	normal	Thier normal
2.		"	"
3.		dunkler gefärbt	"
4.		normal	"
5.	0,1 Substanz in die Fussvene		Leichtes Zittern des Thieres einige Stunden nach der Injection
6.		sehr dunkel	} Thier normal
7.		ebenso	
8.		ebenso	
9.		normale Farbe	

Die Urinuntersuchung ergab zunächst die Abwesenheit von Gallenfarbstoff, Indican, Blutfarbstoff, Urobilin während aller Versuchstage. An den Tagen 3, 6—8 dagegen enthielt der auffallend dunkle Urin die jodhaltige Substanz in reichlicher Menge. Freies Jod konnte im Urin nicht nachgewiesen werden. Der Jodnachweis musste durch Verbrennen einer kleinen eingedampften Urinmenge mit dem Oxydationsgemisch geführt werden.

Sonst zeigte der Urin nichts Abnormes; auch spectroskopisch nicht. Wurde die Menge der intravenös gegebenen Substanz gesteigert, so traten meist während der Injection Extremitätenzuckungen und Krämpfe auf. Die Thiere zitterten nach der Injection sehr heftig und gingen mehr oder weniger rasch zu Grunde. Bei 0,2 g Substanz waren die Zuckungen während der Injection sehr heftig. Tod in 2—3 Tagen je nach der Widerstandsfähigkeit, ohne besondere Vergiftungssymptome. Nach 0,5 g Substanz trat der Tod meist schon früher ein. Nach 0,75 g Substanz (welche in 50—60 ccm gelöst wurde und im Laufe einer halben Stunde einfloss), trat der Tod schon einige Stunden nachher ein, nachdem während der Injection Streckkrämpfe bestanden hatten.

Bei der Application per os trat die Ausscheidung der Substanz,

wie zu erwarten war, etwas langsamer ein und die Toxicität der Substanz war eine geringere. Derartige Versuche habe ich an Kaninchen und Hunden angestellt. Ein Kaninchen erhielt während 8 Tage täglich 1 g der Substanz in 2 Portionen mittels Schlundsonde. Die Ausscheidung der jodhaltigen Substanz begann am 3. Tage und dauerte bis zum Tode, der am 8. Tage plötzlich erfolgte, fort. In den Fäces liess sich ebenfalls die Substanz nachweisen. Die Section ergab keine Erklärung für den Tod; die Organe zeigten makroskopisch keinerlei abnorme Pigmentirungen. In den Nieren waren auch mikroskopisch keine Pigmentablagerungen zu beobachten. Das Thier war im Laufe der 8 Tage stark abgemagert.

Bei Hunden verlief der Versuch in gleicher Weise. Das Thier magerte ab, zeigte keine schweren Vergiftungssymptome, nur konnte ich eine Zunahme der Pulsfrequenz beobachten. Das Thier hatte in den Tagen vor dem Versuche eine Herzaction von 115—128 Schlägen. Nach Zufuhr von 5 g Substanz mit der Schlundsonde war die Herzaction 5 Stunden nachher auf 150—160 gestiegen. Am nächsten Tage war die Frequenz die gleiche. Am 3. Tage ging dieselbe wieder zurück und stieg bei erneuter Zufuhr von 2,5 g Substanz wieder auf 145 in der Minute.[1])

Resultate:

1. Die aus Fibrin durch Säureeinwirkung erhaltene Melanoidinsäure wirkt bei Thieren, intravenös gegeben, stark giftig und wird im Urin ausgeschieden.

2. Die melaninartige jodhaltige Substanz aus Badeschwamm zeigt eine viel geringere Toxicität. Sie wird bei intravenöser Application und auch bei Zufuhr per os unverändert ohne Jodabspaltung ausgeschieden. Zu einer Ablagerung der Substanz in den Organen kommt es selbst bei längerer Application nicht. Die Substanz kann beim Hunde eine vorübergehende Steigerung der Pulsfrequenz machen.

Ich möchte hier noch eine kurze klinische Beobachtung anfügen, welche einiges Interesse bietet.

In 2 Fällen von multiplen Tumoren[2]), welche ich in der medicinischen Klinik zu beobachten Gelegenheit hatte, kam es beim Ge-

---

1) Die bei diesem Versuch verwendete Substanz war nicht in der oben beschriebenen Weise aus dem Schwamm gewonnen, sondern durch Behandlung der Schwämme mit Kalilauge.

2) Fall I. 63 jähriger, sehr kachektischer Mann. Neoplasma der Leber mit Metastasen im Peritoneum. Keine abnormen Pigmentirungen der Haut.

Fall II. 60 jährige kachektische Frau. Neoplasma der 2. und 3. linken Rippe von Apfelgrösse. Metastasen in der rechten Lunge, diagnosticirt aus der

brauch von Jodkali (3 g pro die) zur Ausscheidung eines dunkelbraunen Urins. Die Patienten fieberten nicht, zeigten überhaupt während der wenigen Tage, die sie auf der Klinik zubrachten, ein ganz gleichmässiges Befinden. Irgend welche andere medicamentöse Einflüsse waren auszuschliessen.

Die Urinuntersuchung ergab die Abwesenheit von Blutfarbstoff, Gallenfarbstoff, Urobilin, Indican. Das Spectrum des Urins zeigte keine Besonderheiten.

Bei Behandlung des Urins mit Oxydationsmitteln (Chromsäure, Salpetersäure, Eisenchlorid, Bromwasser) nahm die braune Färbung noch an Intensität zu und es kam im Falle I zur Abscheidung brauner Pigmentflocken, die in Alkalien leicht löslich waren.

Diese vermehrte Pigmentausfuhr hörte aber sofort auf, als Jodkali nicht mehr gegeben wurde und der Urin zeigte dieselbe gewöhnliche Tinction wie vor der Ordination des Jodkali. Ferner konnte ich constatiren, dass die stark pigmentirten Urine auffallend jodreich waren, so dass es im Falle II bei richtigem Säurezusatz zur Abscheidung von freiem Jod kam; ein Verhalten, welches bei Urinen von anderen Patienten, welche 3 g Jodkali pro die erhielten, nicht beobachtet werden konnte.

Es handelt sich also in diesen beiden Fällen um eine temporäre Pigmentausfuhr, welche durch die Einführung des Jods in die Körpergewebe (speciell Tumorgewebe) begünstigt, resp. hervorgerufen zu sein scheint. Es wäre dies eine Bestätigung der alten klinischen Anschauung, dass dem Jodkali resorbirende Eigenschaften zukommen. Wie diese Wirkung eigentlich zu Stande kommt, darüber geben die beiden Fälle keine Anhaltspunkte. Jedenfalls handelt es sich nicht um eine mehr oder weniger feste Verbindung des Jods mit den Pigmenten. Das mir zu Gebote stehende Material war zu gering, um eine Isolirung des Pigmentes vorzunehmen. Im Falle I liess sich nach der Methode von Pribram das sogenannte Chromogen in reichlichen Mengen nachweisen.

Form der Dämpfung (links hinten unten) und dem spärlichen blutigen, stark pigmentirte Zellen enthaltenden Sputum. Die Section fehlte in beiden Fällen.

V.

Ueber die Vereinigung der unteren Hohlvene mit der Pfortader.

Von

Dr. Arthur Ritter Bielka von Karltreu,
Assistent an der Lehrkanzel für allgemeine und experimentelle Pathologie der k. k. Universität Wien.

(Mit 1 Abbildung.)

Im Februar 1899 demonstrirte ich in der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien[1]) einen Hund, an dem ich die Pfortader mit der unteren Hohlvene vereinigt hatte (Eck'sche Fistel), so dass das Blut aus dem Darmtracte statt durch die Leber direct ins Herz floss.

Ich hatte damals Gelegenheit, über die bis jetzt bestehenden Operationen und auch über die von mir angegebene Modification der Queirolo'schen Operation ausführlich zu sprechen, und will nun heute über drei von mir operirte Hunde und über deren Sectionsbefund genau berichten. Denn es scheint mir eine nicht geringe Lücke in den wenigen Mittheilungen über die gelungene Vereinigung der Pfortader mit der unteren Hohlvene, dass man nur kurz einzelne, allgemeine Worte über den jeweiligen Sectionsbefund zu lesen bekommt.

Die von v. Eck (1877) operirten Hunde starben an Bauchfellentzündung, an Darm- und Netzverschlingung, Sectionsbefunde, die mit der Fisteloperation in keinem direct ursächlichen Zusammenhange stehen. Sein ältester Hund entlief 2½ Monate nach der Operation dem Laboratorium.

Was die Sectionsbefunde betrifft, die Stolnikow (1882) bei seinen Hunden fand, so schreibt er darüber Folgendes[2]): „Die Hunde leben 3—6 Tage; auf dem Sectionstische erweist sich die Leber normal gross, blutreich und zeigt bei sorgfältiger makroskopischer Untersuchung keine Abweichungen von der Norm. Einige Lebern wurden auch mikroskopisch untersucht, wobei wir jedoch gleichfalls

1) Wiener klinische Wochenschrift. Jahrgang 1899. Nr. 8.

2) Pflüger's Archiv Bd. XXVIII. 1882.

keinen nekrotischen Zellenzerfall bemerken konnten. Die Gallenblase war stets von Galle erfüllt; die Anwesenheit von Galle wurde auch im Darme constatirt (die Fäces waren auch im Leben normal gefärbt). Dergleichen Versuche haben wir mehr als zwanzig angestellt und konnten dennoch, wir wiederholen es, kein einziges Mal selbst nur partielle, circumscripte Nekrose der Leber auffinden. Die Ernährung der Leber fand in diesen Fällen selbstverständlich nicht auf neu entstandenen Collateralbahnen statt, denn in 3—5 Tagen konnten diese Bahnen sich nicht entwickeln, besonders in einer für den Ersatz eines so grossen Gefässes wie die Pfortader hinreichenden Menge."

Was nun Pawlow (1893) in seiner bekannten Arbeit über die Eck'sche Fistel[1]) als Todesursache bei seinen Hunden anführt, will ich einstweilen übergehen, weil ich späterhin bei der Mittheilung über meine Hunde noch öfters darauf zurückkommen werde. Nur erwähne ich gleich hier, dass sein ältester Hund nicht ganz drei Monate lebte.

Queirolo[2]) (1895) bezeichnet bei 12 Hunden die Morphiumnarkose als Todesursache, bei 2 Hunden giebt er Bauchfellentzündung als Sectionsbefund an, und über zwei weitere Hunde, die noch sechs Monate nach der Operation lebten, theilt er Folgendes kurz mit: „Bei beiden Hunden zeigte die Autopsie, dass das Experiment vollkommen gelungen war."

Nach diesen kargen Mittheilungen über die Sectionsbefunde bei den mit der Eck'schen Fistel behafteten Thieren will ich nun über die von mir operirten Hunde berichten.

Der in der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien vorgeführte Hund wurde von mir am 28. Januar 1899 in 30 Minuten operirt; er wog vor der Operation 6 Kilo 300 g. Am ersten Tage nach der Operation bekam er nur Milch und Semmel; vom zweiten Tage angefangen wurde er mit Fleisch und Knochen gefüttert; am 10. Tage wog das Thier 5 Kilo 500 g; am 16. Tage nach der Operation bemerkte ich an beiden Augen eine Keratitis parenchymatosa; vom 23. Februar an fieberte der Hund und verweigerte jedwede Nahrung; sein Gewicht nahm fortwährend zusehends ab, bis er endlich am 26. Februar, also am 29. Tage nach der Operation, 3 Kilo 900 g schwer, zu Grunde ging.

---

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXII.

2) Moleschott, Untersuchungen z. Naturl. des Menschen und der Thiere Bd. XV.

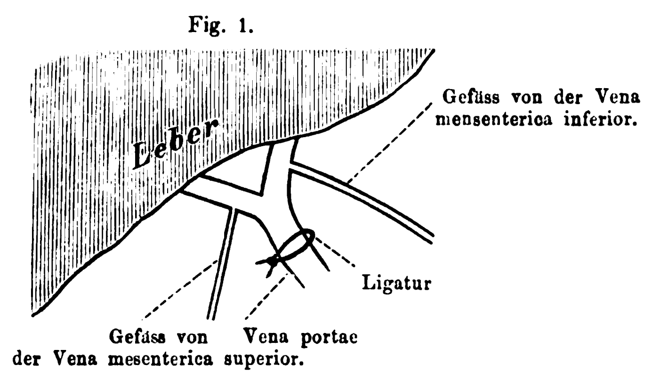


Die genaue chemische Untersuchung des Harns wies keine Verminderung der Harnstoffausscheidung auf.

Die Section ergab als Todesursache eine rechtsseitige croupöse Pneumonie. Die Leber war normal gross, blutreich, ebenso die Milz, und auch sonst zeigte die Section nirgends pathologische Zustände; die Gallenblase war ziemlich gut gefüllt.

Um den Verlauf der Bauchgefässe — hauptsächlich der Pfortader — genau präpariren und übersehen zu können, injicirte ich dieselben im anatomischen Institute unter freundlicher Mithülfe des Herrn Docenten Dr. Tandler mit einer in kurzer Zeit erstarrenden Masse. Zuerst wurde an der Flexura sigmoidea von einem Aste der Vena mesenterica inferior und dann beiläufig in der Mitte des Ileums von einem Aste der Vena mesenterica superior aus Injectionsmasse eingespritzt.

Fig. 1.



Die Auspräparirung der Leber ergab nun Folgendes: Oberhalb der von mir damals bei der Operation angelegten Ligatur an der Pfortader vor ihrem Eintritte in die Leber theilte sich die Vena portae noch in zwei Aeste, von denen der eine in einen rechts gelegenen, der andere in einen links befindlichen Leberlappen eindrang. In den rechten Ast nun mündete ein Gefäss ein, das von der Vena mesenterica superior abzweigte, in den linken mündete ein Gefäss, das von der Vena mesenterica inferior aus sich mit Injectionsmasse füllte (Fig. 1). Diese beiden Venen, die wahrscheinlich schon vor der Operation als ganz kleine, leicht übersehbare Aestchen bestanden, haben sich voraussichtlich vicariirend erweitert und versorgten die Leber zum Theile mit Darmblut; nur zum Theile, denn es gab sowohl im rechten als auch im linken Antheile der Leber Partien, in die keine Injectionsmasse eindrang, obwohl dieselbe ausserordentlich dünnflüssig war.

Mikroskopisch konnte ich an der Leber, weder an den Theilen, die mit Injectionsmasse sich gefüllt hatten, noch an denen, die von Darmblut nicht durchströmt wurden, die geringste Veränderung nachweisen; beide wiesen das gleiche, normale Verhalten auf.

Fassen wir nun das Gesagte kurz zusammen: Der Hund zeigte trotz der Eck'schen Fistel nicht die Spur einer Aenderung in seinem Wesen, die Section aber ergab, dass nur ein Theil der Leber collateral mit Blut vom Darme her versorgt wurde.

Nun will ich gleich hier erwähnen, dass ich bei diesem und bei den folgenden Hunden die kleinen Venen, die im Ligamentum hepatoduodenale Blut aus dem Darme in die Leber führen, unterband, um von vornherein einen Collateralkreislauf auf diesem Wege auszuschliessen.

Ferner will ich auch gleich jetzt eine Mittheilung anschliessen: Ich muss natürlich bei der Operation, wie ich sie ausführe, bevor ich die untere Hohlvene unterhalb der Nierengefässe durchschneide, um das proximale Stück auf den Metallring zu befestigen, das distale Stück der Vena cava inferior abbinden. Das hierdurch in den unteren Extremitäten sich stauende Blut findet aber schnell und leicht einen Abfluss, indem sich durch die Hämorrhoidalvenen ein Collateralkreislauf mit dem Pfortadergebiete ausbildet. Irgendwelche Störungen oder sonstige zufällige Complicationen sind in keinem Falle zu constatiren.

Nachdem ich also nach der oben mitgetheilten Section dieses Hundes wusste, auf welche Weise sich ein theilweiser Collateralkreislauf entwickeln konnte, so nahm ich mir vor, bei dem nächsten Hunde die beiden Aeste, in die sich die Pfortader vor ihrem Eintritte in die Leber theilt, ausser der Pfortaderligatur noch speciell knapp an dem Leberparenchyme einzeln abzubinden; demnach war dann bei diesem Thiere sowohl auf diesem Wege als auch durch das Ligamentum hepatoduodenale ein Collateralkreislauf absolut ausgeschlossen. So ging ich bei dem Hunde vor, den ich am 28. Februar 1899 innerhalb 25 Minuten operirte. Es war ein weiss und braun geflecktes Männchen, ca. 1 Jahr alt, das zuerst morphinisirt und dann mit Billroth'scher Chloroformmischung narkotisirt wurde. Das Thier wog vor der Operation 10 Kilo 100 g. Ich gab ihm am ersten Tage nach der Operation nur Wasser zu trinken. Vom 2. März an bekam der Hund täglich 300—500 g Fleisch zu fressen. Am 21. März bemerkte ich an ihm einen heftigen Husten mit rostfarbenem Auswurfe; er wog damals 9 Kilo 730 g; er nahm seine Nahrung wie die anderen Tage fort bis zum 16. April, wo er aber nur noch

7 Kilo 850 g wog. Von diesem Tage an — Husten und Auswurf hatten stetig zugenommen — verweigerte er jede Nahrung, begann stark zu fiebern und starb am 21. April, d. i. am 53. Tage nach der Operation, mit einem Gewicht von 6 Kilo 750 g.

Bei der Section fand ich die ganze linke Lunge und den Oberlappen der rechten Lunge croupös entzündet. Kein Zweifel, dass die Erkrankung der Lunge auch bei diesem Hunde die Todesursache war. Alle anderen Organe zeigten keine wesentlichen pathologischen Veränderungen; die Leber war von normaler Grösse und Farbe; die Gallenblase war prall gefüllt; die Milz normal. Der Rand eines rechten Leberlappens war durch eine ca. 1 cm breite, bindegewebige Brücke mit einer Jejunumschlinge innig verwachsen. Der Metallring an der Eck'schen Fistel war wie bei dem vorigen Hunde in Bindegewebe so eingehüllt, dass er bei der Section sogar schwer auffindbar war.

Auch bei diesem Thiere wurde das Pfortadergebiet injicirt. Die Leber füllte sich vollkommen mit der Injectionsmasse; aber nicht von der Pfortader aus; denn ich beging leider einen groben Fehler: Ich vergass nämlich vor der Injection die Hohlvene unterhalb der Einmündung der Lebervenen abzubinden, so dass nun die Injectionsmasse rückläufig durch die Venae hepaticae in die Leber eindrang. Nun blieb mir nichts anderes übrig, als eine peinlichst genaue Auspräparirung der Gefässe; diese ergab nun Folgendes: Nirgends fand ich Venen, die in die Leber drangen, bis auf eine Stelle und zwar dort, wo der Rand eines rechten Leberlappens mit einer Jejunumschlinge bindegewebig verwachsen war; in diesem Bindegewebe verliefen fünf neugebildete, haardünne Venen vom Darme in die Leber. Ich kann wohl nicht leugnen, dass dadurch Darmblut in die Leber floss, aber man kann auch nicht leugnen, dass diese kleinen Venen eine Pfortader zu ersetzen sicher nicht im Stande waren, dass demnach auf keinen Fall die ganze Leber mit Blut aus dem Darme versorgt wurde.

So sehen wir auch bei diesem Hunde, dass er, obwohl nur ein Theil seiner Leber Darmblut aufnahm, während seines Lebens gar keine Symptome zeigte.

Nun will ich zur Besprechung meines dritten Hundes übergehen. Ich operirte ihn gerade einen Monat vor dem Tode des letztgenannten Thieres, also am 21. März 1899, in 25 Minuten. Es war ein circa zweijähriges, schwarzbraun geflecktes Männchen. Das Thier wurde nicht morphinisirt, sondern gleich mit Billroth'scher Chloroform-

mischung narkotisirt. Es wog vor der Operation 7 Kilo 100 g; auch dieser Hund bekam am ersten Tage nach der Operation nur Wasser; vom zweiten Tage angefangen bekam er täglich Fleisch; ich bemühte mich, ihn mit allen erdenklichen Fleischarten zu füttern, und ich glaube, dass es keine Fleischsorte giebt, die dieses Thier nicht bekam; auch in der Bereitungsweise wechselte ich, indem ich ihm das Fleisch entweder gekocht oder gebraten oder geröstet oder geräuchert gab; auch rohes Fleisch bekam der Hund oft Tage hindurch zu fressen; ferner frass er alle möglichen Milch- und Mehlspeisen und trank Wasser, Suppe und Milch. Ich habe ihm deswegen so vielerlei verschiedenes Fleisch zu fressen gegeben, weil der Höhepunkt der Arbeit Pawlow's in den Worten gipfelt: „Die Hunde, bei welchen das Blut des Verdauungskanals in Folge der Eck'schen Operation direct in die Hohlvene geht, ohne die Leber zu passiren, können kein Fleisch vertragen, ohne ernste Störungen des Nervensystems, die oft den Tod zur Folge haben, zu erleiden."

Die Operationswunde schloss sich nach einer Woche per primam, über die Narbe wuchsen Haare, und nach einem Monate hatte selbst ich Mühe, die Laparotomiestelle wiederzufinden. Die Untersuchung des Harns, die öfters vorgenommen wurde, ergab nicht die geringste Abweichung von der Norm. Im Stalle und im Freien benahm sich das Thier wie ein gesunder, normaler Hund. Nur eins quälte das Thier, das war ein manchmal auftretender, heftiger Hustenanfall und dabei ein Würgen und Pressen, bis es den zähen, blutig tingirten Schleim herausbefördert hatte. Diese Anfälle hatte der Hund schon im Stalle, drei Wochen bevor ich ihn operirte; wir hatten damals 13 Hunde in unserem Stalle und alle husteten, so dass die Annahme wohl berechtigt war, dass eine Infection ihr tückisches Spiel treibe. Trotzdem also meines Hundes Lunge nicht gesund war, so hatte das doch auf seinen ganzen Organismus keinen nennenswerthen Einfluss; denn sein Gewicht nahm nach der Operation fortwährend zu (er wurde immer vor seiner Mahlzeit gewogen) und erreichte am 22. Juli 9 Kilo 700 g; dass Thier hat also trotz der Eck'schen Fistel mehr als ein Drittel seines ursprünglichen Körpergewichtes zugenommen! Als die Winterkälte heranbrach, und der Hund Tag und Nacht im Stalle zubringen musste, nahm sein Husten zu, sein Gewicht ab; er frass nicht mehr so viel wie früher und bekam starkes Fieber; am 7. Januar 1900 kämpfte er mit heftiger Athemnoth und am 8. Januar starb er mit einem Gewichte von 8 Kilo 320 g. Nicht hervorheben, aber auch nicht unerwähnt will ich es lassen, dass dieses

Thier das älteste unter allen Hunden mit Eck'scher Fistel ist, denn es lebte über 9½ Monate, fast 300 Tage!

Nun kam die Section: Das Abdomen wurde eröffnet und von einer Mesenterialvene aus Injectionsmasse eingespritzt, nachdem vorher die untere Hohlvene knapp unter der Einmündungsstelle der Venae hepaticae abgebunden worden war, damit eine Injection der Leber durch die Lebervenen ausgeschlossen werden konnte. Der durch die Injectionsmasse hervorgerufene Druck in den Gefässen war schon bis zur äussersten Grenze gestiegen, als sich plötzlich eine ganz feine Vene, die der Arteria hepatica eng anlag, im Ligamentum hepatoduodenale mit der Masse füllte; sie drang in einen kleinen Lappen, der vielleicht den zehnten Theil der stark gelappten Leber des Hundes ausmachte, und der mit der übrigen Leber nur durch ganz dünne Parenchymbrücken verbunden war; Querschnitte zeigten, dass nicht einmal dieser kleine Lappen vollständig mit Injectionsmasse gefüllt war, sondern dass diese trotz des hohen Druckes, unter dem sie eingespritzt wurde, nur in einem Theil des Lappens rings um die kleine Vene eindrang; sonst war in der ganzen Leber nirgends Injectionsmasse aufzufinden.

Die weitere Section ergab als Todesursache beiderseitige, hochgradigste, croupöse Pneumonie; die beiden Lappen der linken Lunge befanden sich so wie der Ober- und Mittellappen der rechten Lunge im Stadium der grauen Hepatisation, während der rechte Unterlappen vollständig in eine Caverne umgewandelt war, die grünlichgelben Eiter enthielt; die mikroskopische Untersuchung ergab Tuberculose. Doch nicht nur in der Lunge waren Tuberkelbacillen zu finden, sondern auch im grossen Netze, das mit Knötchen ganz besät war; ferner in der Leber, die an einzelnen Stellen solche Knötchen aufwies, und endlich auch in den stark vergrösserten Mediastinal- und Mesenterialdrüsen. Das Herz des Hundes war hypertrophisch und dilatirt, die Vena azygos dreimal so weit als normal; die Gallenblase war mit normaler Galle gut gefüllt, Milz und Pankreas zeigten keine Veränderung. Zwei interessante, zufällige Befunde will ich noch anführen: Die Thymus bedeckte von oben bis unten vollständig das Herz und erstreckte sich noch beiderseits weiter hinein zwischen Lunge und Zwerchfell; sie wog 83 g! In beiden Nierenbecken fanden sich zahlreiche, bis linsengrosse Nierensteine.

Schnitte aus verschiedenen Stellen der Leber wurden mikroskopisch untersucht und zeigten nicht die geringste Abweichung vom normalen Verhalten.

Fassen wir nun meine Mittheilung zusammen, so finden wir, dass die Todesursache bei meinen 3 Hunden in der Lunge lag; dass sie infectiöser Natur war, kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen; dass aber der Tod bei keinem der Hunde mit der Eck'schen Fistel in Zusammenhang zu bringen ist, das steht wohl fest.

An 16 Hunden habe ich schon die Vereinigung der unteren Hohlvene mit der Pfortader ausgeführt und bei keinem der Thiere ist es mir noch gelungen, die Leber vollkommen aus dem Kreislaufe auszuschalten! So halte ich denn die Frage für berechtigt: Ist es überhaupt möglich, mit Hülfe der Eck'schen Fistel die Leber vollständig aus dem Pfortaderkreislaufe auszuschalten? Ich kann wohl behaupten, dass weder Pawlow noch die anderen Forscher sich direct bemüht haben, ein vollständiges Ausschalten der Leber aus dem Kreislaufe zu Stande zu bringen; es wurde einfach die untere Hohlvene mit der Pfortader vereinigt. Mir genügte das aber nicht; ich suchte im Ligamentum hepatoduodenale, das ich niemals venenfrei fand, mit sorgfältigster Genauigkeit nach Anlegung der Eck'schen Fistel die kleinen Venen auf, um sie einzeln sorgsam abzubinden; ferner giebt es manchmal auch kleine Venen, die direct in das Leberparenchym eindringen; auch auf diese achtete ich jedes Mal. Trotz all der Mühe, die ich mir gab, fand ich doch immer bei der Section, dass irgendwo durch eine feine Vene Injectionsmasse in einen kleinen Theil der Leber vordrang. Ich muss daher auf Grund meiner Versuche behaupten, dass das Anlegen der Eck'schen Fistel allein nicht genügt, um sagen zu können, die Leber sei vollständig aus dem Kreislaufe ausgeschaltet.

Noch eines Lapsus calami in der Pawlow'schen Arbeit muss ich hier Erwähnung thun, da meine Operationsmethode dadurch beeinflusst wird: Pawlow behauptet nämlich, dass das Stück der Pfortader von dort, wo sie sich in ihre Leberäste theilt, bis zur Einmündung der Vena pancreaticoduodenalis nur 5—7 mm lang sei. Wäre das richtig, dann wäre, abgesehen davon, dass die eigentliche Queirolo'sche Operation ganz unmöglich wäre, meine Modification der Queirolo'schen Operation aber auch nicht möglich; nun, ich operirte alle meine Eck'schen Fistelhunde nach der letzten Art und habe schon bei meinem Vortrage in der k. k. Gesellschaft der Aerzte erwähnt, dass dieses Stück der Pfortader eine Länge von 1½ bis 2 cm hat.

Und wenn ich jetzt die Frage aufwerfe, was für einen Einfluss das Ausschalten der Leber aus dem Pfortaderkreislaufe auf den Organismus ausübt, so kann ich auf Grund meiner Versuche nur

zu dem Schlusse kommen, dass nicht die Leber die giftigen Stoffe des Darmblutes aufnimmt und zerstört.

Ich habe, aufmerksam gemacht durch eine Anmerkung in dem Toldt'schen Lehrbuche der Anatomie, Fälle in der Litteratur gefunden, wo beim Menschen so mächtige Anastomosen zwischen dem Pfortadergebiete und Hohlvenensysteme bestanden, dass ein grosser, ja in manchen Fällen sogar der grösste Theil des Darmblutes die Leber nicht durchströmte. Diese Abnormitäten wurden theils an Kindern, theils an Erwachsenen zufällig bei den Sectionen gefunden, und ich will nun im Folgenden einige dieser Fälle anführen:

Claude Bernard, Comptes rendus 1850, p. 694: Viele feine Zweige der V. portarum dringen in der Gegend des Lobus Spigelii, der dann häufig atrophisch ist, in die V. cava inferior; ein grosser Theil des Blutes der Abdominalvenen gelangt dadurch direct in das Hauptvenensystem. Er beschreibt diese Gefässanastomosen beim Pferde, sagt aber ausdrücklich, dass solche auch beim Menschen und bei anderen Thieren vorkommen.

Monro, Elem. of anat. Vol. II, 1825, p. 282: In den R. sinister der V. portarum mündet die V. umbilicalis von der Dicke eines Fingers. Sie wird an der Leber zusammengesetzt von zwei Vv. umbilicales, welche so weit sind, wie die V. umbilicalis eines Neugeborenen; sie verlaufen zum Nabel und communiciren vermittels Hautvenen mit den Vv. epigastricae und durch diese mit den Vv. iliacae beider Seiten.

Menière, Arch. génér. de méd. T. X, 1826, p. 381: Ein Ast der V. portarum von der Dicke des Zeigefingers verläuft im Lig. suspensorium der Leber und hinter der Linea alba abwärts, dann am oberen Rande des R. superior ossis pubis bis zur V. iliaca (dextra), in welche derselbe unter dem Arcus cruralis einmündet.

Serres, Arch. génér. de méd. T. III, 1823, p. 633. Es ist nur der Anfang der V. umbilicalis offen, indem eine in der Transversalfurche der Leber entspringende V. aberrans Anfangs im Lig. teres, dann medianwärts neben dem letzteren bis zum Nabelring verläuft; daselbst gelangt sie unter die Haut, bildet eine Schlinge von 8—11 cm Länge, welche während des Lebens wie ein kleiner Nabelbruch erschien, kehrt durch dieselbe Oeffnung zurück und verläuft in mehrfachen Windungen abwärts bis zur V. iliaca dextra, in deren unteres Ende sie sich mit zwei kurzen Aesten einsenkt.

Die Communication wird durch Hautvenen des Unterleibes vermittelt, welche so stark erweitert und geschlängelt sind, dass sie in Form von zwei grossen, pyramidalen Geschwülsten die vordere Wand

des Unterleibes bedecken. Dieselben können in die Vv. iliacae und crurales münden: Peygot, Bullet. de la soc. anat. 1832, p. 108 — oder mit den Vv. epigastricae inferiores communiciren, was bei der Section eines 48 jährigen Mannes gefunden wurde: Cruveilhier, Anat. pathol. 1829 bis 1835, Livr. XVI. Taf. VI.

W. Krause, 1875: Die einfache, mehr als 1 cm dicke V. umbilicalis mündet in den R. sinister der V. portarum. Sie bildet im Lig. teres gewundene Varicositäten, communicirt am Nabel mit weiten Aesten der Vv. epigastricae. Auch die V. spermatica interna dextra ist erweitert.

Klob, Zeitschrift der Gesellsch. der Aerzte zu Wien Bd. II, 1859, Nr. 47, S. 737: In einem Falle fand ich ohne jene bekannte Varicosität der Bauchvenen (Caput Medusae) die Nabelvene offen. Von der V. iliaca sinistra nämlich verlief unmittelbar nach ihrem Uebergange vom Schenkel- in das Bauchstück ein fingerdicker Ast, mit der Arteria epigastrica inferior und an ihrer inneren Seite gelegen, schief unter dem Peritoneum nach aufwärts, verliess gegen den Nabel zu die begleitende Arterie, um nach innen in der schiefen Richtung fort und zum Nabel zu treten und von dort aus als Nabelvene weiter nach oben, in dem unteren Rande des Ligam. suspensor. hepatis, zu verlaufen. In das linke Ende der Querfurche der Leber gelangt, ergoss sie sich daselbst in den linken Pfortaderast, während der Ductus venosus Arantii vollkommen geschlossen erschien. — Es ist dies eine um so interessantere Anomalie, als für den Fall der Behinderung des Pfortaderkreislaufes durch die Leber ein Abflussrohr von ganz bedeutender Weite existirte, welches nebstbei in seinem ganzen Verlaufe klappenlos war, somit dem Umkehren des Blutstromes gar kein Hinderniss in den Weg gestellt haben würde. Während man sonst bei Behinderung des Pfortaderkreislaufes Stauungen in den Venen des Verdauungsapparates eintreten sieht, unter deren Einfluss sich wohl vorwiegend Hydrops ascites entwickelt, hätte sich im vorliegenden Falle z. B. bei einer gleichzeitig vorhandenen granulirten Leberatrophie Oedem der linken unteren Extremität entwickeln müssen; denn das Blut der Pfortader wäre dann durch den beschriebenen Communicationsast nach abwärts in die V. iliaca sinistra geflossen und somit eine sehr bedeutende Stauung des Blutes in der linken unteren Extremität zu Stande gekommen, während sich Ascites und die übrigen Erscheinungen der Hyperämie im Pfortadersysteme sehr spät oder gar nicht entwickelt hätten.



VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Göttingen.

2. Untersuchungen über die innere Reibung des Blutes und ihre Beziehung zur Albanese'schen Gummilösung.

Von

Fritz Trommsdorff, appr. Arzt.

(Mit 1 Abbildung.)

Seit in den 70er Jahren durch C. Ludwig in Leipzig und seine Schüler[1]) das isolirte Froschherz als Object für die Untersuchung der Herzfunctionen in die Physiologie eingeführt worden ist, hat man sich auch mit der Frage nach einer geeigneten Nährlösung für dasselbe beschäftigt. Es musste die Frage nach einer solchen gerade bei der Isolirung dieses Organes von besonderem Interesse sein, da das Herz entsprechend seiner natürlichen Function den Vortheil bietet, dass, indem es seine Thätigkeit fortsetzt, dasselbe unter entsprechenden Bedingungen auch die für Erhaltung seiner Leistungsfähigkeit so wichtige Erneuerung des Nährmaterials selbst zu bewirken vermag.

Seit man diesen Vortheil durch die von Williams[2]) ausgebildete einfache Versuchsanordnung, die das Herz in ein künstliches Kreislaufsystem einschaltet, auszunutzen gelernt hat, ist die Untersuchungsmethode am isolirten Froschherzen auch für die Pharmakologie, vor allem zur Erforschung der Wirkung der Herzgifte, zu einer sehr werthvollen, ja man kann sagen, zu einer unentbehrlichen geworden, so dass man von pharmakologischer Seite nun ebenfalls Veranlassung hatte, sich mit obiger Frage nach einer geeigneten Nährlösung für das isolirte Froschherz zu befassen. So liegt denn eine ansehnliche Zahl von Arbeiten über diesen Gegenstand vor,

1) C. Ludwig, Physiol. Arbeiten. 1872. S. 114.

2) Williams, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIII. S. 1 und Bd. XXIV. S. 221.

welche theils mehr den praktischen Zweck verfolgen, durch Auffindung einer dem Froschblut in seiner Wirkung gleichwerthigen Lösung die Möglichkeit zu gewinnen, das isolirte Herz längere Zeit bei thunlichst normaler Function zu erhalten, um es so zu einem brauchbaren Object für die Untersuchungen der verschiedensten Art zu machen, theils mehr das theoretisch physiologische Ziel im Auge haben, festzustellen, welche Bestandtheile und Eigenschaften des Blutes es sind, durch die dasselbe zu der für die Unterhaltung der Lebensvorgänge so vollkommen geeigneten Nährlösung wird.

Die älteren Untersuchungen, welche sich in einer Arbeit von Roether[1]) zusammengestellt finden, führten zunächst zu dem Ergebniss, dass einerseits der Salzgehalt der Blutflüssigkeit entsprechend einer Kochsalzlösung von 0,6 Proc., sowie die schwache Alkalescenz derselben, in Folge ihrer Fähigkeit, die bei der Muskelthätigkeit sich bildende Kohlensäure zu binden, andererseits aber auch der Gehalt an Albumin von wesentlicher Bedeutung für die Erhaltung der Functionen des Herzens seien.

Weitere Untersuchungen lehrten indessen, dass eine diesen Anforderungen entsprechende Lösung, ja das Blutserum selbst, in seiner Wirkung noch übertroffen werde durch das mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Blut unserer Hausthiere, und zwar offenbar deshalb, weil in diesen Lösungen neben den Eigenschaften des Serums auch noch jene so wichtige Function der rothen Blutkörperchen, den für den Stoffwechsel des thätigen Muskels nöthigen Sauerstoff zu übertragen, zur Wirkung gelangt. Schon damals machte man aber die Erfahrung, dass ein gewisser Unterschied in der Wirkung der verschiedenen Blutarten wie ihrer Sera bestand. So giebt zum Beispiel Maki[2]) an, dass das Kalbsblut sich besser eigne als das Ochsenblut. Er empfiehlt auch, unverdünntes Serum zu verwenden, und bevorzugte man hier das Serum des Kaninchens und des Schafes. Bei Roy[3]) finden wir andererseits die Angabe, dass das Serum des Hundes, der Katze und des Schweines einen ungünstigen Einfluss auf das Herz besitze.

Mit Auffindung des Kochsalzblutgemisches schien zunächst dem Bedürfniss nach einer brauchbaren Nährlösung für das isolirte Froschherz genügt zu sein. Denn in der That waren die mit solcher Blutlösung gespeisten Herzen Stunden lang im Stande, ihre Thätigkeit

1) Roether, Dissert. Strassburg 1891. cf. Schmidt's Jahrb. 1891. Bd. 231. S. 88.

2) Strassburg 1889. Dissert.

3) Roy, Journ. of Physiol. Vol. I. S. 452. 1878.

fortzusetzen, freilich ohne dass dabei grössere und anhaltende Anforderungen an ihre Arbeitsleistung gestellt wurden. Mit der Zeit gelangte man aber zu der Ueberzeugung, dass das verdünnte Blut, so bequem seine Beschaffung auch ist, doch nicht in allen Fällen den an die Nährlösung gestellten Anforderungen völlig genügte. Einerseits konnten die Blutgemische nicht ohne Weiteres als in ihrer Zusammensetzung constant und dementsprechend auch nicht in ihrer Wirkung auf das Herz als durchaus gleichwerthig angesehen werden. Schwankungen der verschiedensten Art in den Bestandtheilen des angewandten Thierblutes, wie sie zum Beispiel durch die verschiedenen Stadien der Verdauung, des Alters und dergleichen rein physiologische Umstände bedingt werden, ja wie sie selbst durch die verschiedene Art der Entnahme des Blutes entstehen, konnten, zumal bei feineren und über längere Zeit sich erstreckenden Untersuchungen, sehr wohl einen Einfluss auf die Thätigkeit des Herzens gewinnen, der sich jeder Controle entzog; zum anderen lag aber auch die Möglichkeit vor, dass bei Untersuchungen über die Wirkung von Giften, bei denen man die zu prüfenden Substanzen der das Herz durchströmenden Blutmischung selbst zuzusetzen pflegt, diese Gifte eine Veränderung des Blutes bedingten, welche, unabhängig von ihrer unmittelbaren Giftwirkung auf das Herz, dessen Function zu beeinflussen und so den klaren Einblick in das Wirkungsbild des Giftes zu stören geeignet waren.

Man begann deshalb von Neuem nach Nährlösungen zu suchen, und zwar nach solchen, welche in ihrer Zusammensetzung einfacher und gleichmässiger herstellbar, dabei möglichst indifferent, in ihrem Werthe als Nährlösung jedoch jenem Blutgemische gleichstehend sich verhalten sollten.

Die in dieser Richtung von Heffter[1]) 1892 angestellten Versuche führten unter Berücksichtigung der bis dahin gewonnenen Erfahrung zu dem wichtigen Ergebniss, dass es vor allem vier Anforderungen seien, denen eine Nährlösung genügen müsse, um sich für die Erhaltung der Functionen des Froschherzens geeignet zu erweisen, dass sie nämlich zunächst, wie bereits früher empirisch gefunden war, 1. sich entsprechend einer physiologischen Kochsalzlösung, d. h. isotonisch mit derselben verhalten, 2. um die bei der Thätigkeit des Herzens sich bildende Kohlensäure wegschaffen zu können, am besten durch kohlensaures Natron, schwach alkalisch sein, 3. leicht abgebbaren Sauerstoff enthalten müsse — und dass

1) Heffter, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. S. 41.

es in dieser Hinsicht genüge, eine homogene Lösung durch Einleiten von Sauerstoff mit demselben zu imprägniren, 4. dass ausserdem aber auch — und dies war ein völlig neuer Gesichtspunkt — die Nährlösung die dem Blutserum entsprechende physikalische Eigenschaft besitzen müsse, welche die Diffusionsverhältnisse derselben durch die Gewebe des Herzens in bestimmter Weise regulire.

Albanese[1]), der 1893 die Untersuchungen Heffter's fortführte, suchte nun seinerseits jene letztgenannte physikalische Eigenschaft des Blutes näher zu präcisiren. Von der richtigen Voraussetzung ausgehend, dass es die Viscosität sein werde, die hier in Betracht komme, stellte er Versuche an, bei denen das Herz, wie dies übrigens auch schon Heffter[2]) gethan hatte, mit Gummilösungen als Nährflüssigkeit gespeist wurde, und zwar mit Lösungen von verschiedenem Gummigehalt, die gleichzeitig durch einen Zusatz von 0,6 Proc. Kochsalz isotonisch mit dem Blutserum, durch kohlensaures Natron schwach alkalisch, durch Einleiten von Sauerstoff für die Uebertragung desselben geeignet gemacht wurden.

Bei Durchströmung des isolirten Herzens mit derartigen Lösungen ergab sich, dass solche, deren Gummigehalt zwischen 2 und 3 Proc. lag, allem Anscheine nach die Thätigkeit des Herzens ebenso gut, wie die bis dahin verwendeten Blutgemische zu unterhalten im Stande waren.

Eine nachfolgende vergleichende Bestimmung dieser Gummilösung und jener üblichen Rindsblutgemische von einem Theil Blut und zwei Theilen 0,6 procent. Kochsalzlösung hinsichtlich ihrer inneren Reibung, die nach dem von Ostwald[3]) angegebenen Verfahren für die Bestimmung der Viscosität durch Messung der Durchflusszeit einer kleinen Menge beider Flüssigkeiten durch ein Capillarrohr ausgeführt wurde, zeigte, dass die Werthe für die Durchflusszeiten allerdings bei beiden Flüssigkeiten annähernd die gleichen waren. Albanese kommt deshalb am Schlusse seiner Arbeit zu dem Ergebniss, dass jene von Heffter verlangte physikalische Eigenschaft der Viscositätsgrad der Nährflüssigkeit sei, durch den die Filtration in und durch die Wandung des Herzens auf ein bestimmtes Maass begrenzt werde. Es gelang Albanese aber auch festzustellen, in welcher Weise durch einen abnormen Zustand der Isotonie und Viscosität der Nährlösung die Function des Herzens beeinflusst wird,

1) Albanese, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXII. S. 297.

2) Heffter, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. S. 49.

3) Ostwald, Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physio-mechanischer Messungen. S. 194.



indem er bei entsprechenden Versuchen fand, dass Fehlen der ersteren nach kurzer Zeit zu systolischem, Fehlen der zweiten Eigenschaft zu diastolischem Stillstand des Herzens führt.

Wenn schon diese Ergebnisse der Arbeit Albanese's für die Methodik der Untersuchungen am isolirten Froschherzen einen grossen Fortschritt darstellen, da durch sie die Möglichkeit der künstlichen Herstellung einer indifferenten, in ihrer Zusammensetzung verhältnissmässig einfachen, jedenfalls weit besser als das Blutgemisch beherrschbaren Lösung, wie sie erstrebt wurde, gegeben ist, so wird man sich doch dem nicht wohl verschliessen können, dass die Angabe Albanese's über den Viscositätsgrad eine etwas allgemein gehaltene und einen weiten Spielraum lassende ist. Da zudem von Albanese die Verhältnisse des hier doch vor allem in Betracht kommenden Froschblutes völlig unberücksichtigt gelassen sind, und derselbe seinem Vergleiche nur das verdünnte Rindsblutgemisch zu Grunde gelegt hat, das man zwar als eine verhältnissmässig recht günstige Nährlösung ansieht, von dem aber doch nicht nachgewiesen ist, dass es in seiner Wirkung dem normalen Froschblut wirklich gleichgesetzt werden darf, so können Zweifel darüber, welchen Grad der Viscosität man als den den Verhältnissen im Thiere wirklich entsprechenden und deshalb günstigsten ansehen soll, sehr wohl noch bestehen.

Eine schärfere Präcisirung des als optimalen anzusehenden Viscositätsgrades der Nährlösung muss aber mit Rücksicht auf den Einfluss, den, wie Albanese selbst gezeigt hat, dieser Factor auf die Leistungsfähigkeit des Herzens besitzt, erwünscht erscheinen, zumal mit Rücksicht auf die eventuelle Verwendung solcher Lösungen bei feineren, sich über längere Zeit hin erstreckenden Untersuchungen am isolirten Froschherzen, wie sie durch die von Jacobj[1]) neuerdings angegebene Methode ermöglicht werden, und bei welcher das Herz ununterbrochen eine Arbeit leistet, welche der im Thiere geleisteten gleichkommt. Wäre es doch zum Beispiel denkbar, dass die bei Jacobj's Versuchen beobachtete Neigung des Herzens, allmählich mehr und mehr in diastolische Stellung überzugehen, ihren Grund nur in dem zu geringen Viscositätsgrad der von ihm angewendeten 2 procent. Gummilösung hat.

Ganz abgesehen aber von diesem praktischen Gesichtspunkte besitzt die genauere Feststellung der optimalen Viscositätsgrenze der Nährlösung auch noch ein theoretisches Interesse.

---

1) Jacobj, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 368ff.

Bei den vergleichenden Bestimmungen, die Albanese mit dem verdünnten Rinderblut und den betreffenden Gummilösungen ausgeführt hatte, kamen für die Strömungsgeschwindigkeit der Blutmischung durch die Capillare, die als Maassstab für den Viscositätsgrad angesehen wurde, offenbar zwei ganz verschiedene Momente in Betracht, nämlich einmal die die Strömungsgeschwindigkeit in der Capillare beeinflussende Viscosität des verdünnten Blutserums, zum anderen aber auch jene Verzögerung der Durchflussgeschwindigkeit, die durch die Reibung der in dem Serum suspendirten Blutkörperchen bedingt wird. Dieser letzte Factor fehlt natürlich bei den in Vergleich gezogenen Gummilösungen, so dass, wenn die Durchflusszeiten gleicher Mengen beider Flüssigkeiten gleich ausfielen, der Viscositätsgrad, d. h. die innere Reibung, der Gummilösung nicht der Viscosität des verdünnten Serums allein, sondern der Reibung des verdünnten Blutserums plus dem Reibungswiderstande der in dem Serum aufgeschwemmten Blutkörperchen entsprach. Nun aber ging seiner Zeit Heffter[1]) von der durchaus richtig erscheinenden Vermuthung aus, dass die dem Serum zukommende physikalische Beschaffenheit es sei, welche das die Diffusion durch die Gewebe normal erhaltende Moment bilde. Ist diese Annahme Heffter's, zu welcher Albanese freilich eine bestimmte Stellung nicht einnimmt, aber richtig, so wurde der Vergleich in der Weise, wie er von Albanese angestellt würde, zu einem zu hohen Viscositätwerth für die Gummilösung geführt haben. In diesem Falle müsste die Viscosität des Serums der üblichen Rindsblutmischung der des Froschblutserums gleich sein, dann aber wäre die Viscosität der 2—3 procent. Gummilösung um den durch den Reibungswiderstand der Blutkörperchen bedingten Werth von Albanese zu hoch angesetzt worden. Würde andererseits aber die Albanese'sche Gummilösung von 2—3 Proc. der üblichen Blutmischung in ihrem Gesammtreibungsverhalten dem Herzen gegenüber wirklich gleichwerthig anzusehen sein, wie das Albanese anzunehmen scheint, so würde hieraus folgen, dass die Annahme Heffter's, die Viscosität des Serums sei der ausschlaggebende Factor, nicht zu Recht bestände, da dann offenbar den Blutkörperchen mit den durch sie bedingten physikalischen Wirkungen ebenfalls eine besondere Bedeutung zuerkannt werden müsste.

Auch mit Rücksicht auf diesen Punkt schien eine eingehendere Untersuchung über den optimalen Viscositätsgrad der Nährlösung angezeigt, und es forderte mich Herr Professor Jacobj auf, ver-

1) Heffter, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. S. 53.

gleichende Versuche über die innere Reibung der in Frage kommenden Flüssigkeiten anzustellen und zu versuchen, unter Berücksichtigung des Froschblutes selbst und seines Serums den optimalen Viscositätsgrad einer als Nährlösung für das Froschherz dienenden Gummilösung genauer zu präcisiren.

Methode der Untersuchung.

Zunächst erschien es nothwendig, die von Albanese ausgeführte vergleichende Bestimmung zwischen Gummilösungen von verschiedener Concentration und den üblichen Blutmischungen zu wiederholen.

Auch ich bediente mich bei diesen meinen Versuchen eines Viscosimeters nach dem von Ostwald[1]) angegebenen alten einfachen Princip, der, im Verlaufe der Untersuchungen dem speciellen Bedürfnisse angepasst, die im Folgendem wiedergegebene, durch die beistehende Figur veranschaulichte Form annahm. Es wurde die sonst jetzt übliche, neuere Form des Viscosimeters, bei welcher das untere Reservoir in das U-förmig gekrümmte Ansatzrohr der Capillare verlegt ist, und bei welcher ein constanter höherer Druck zur Verwendung kommt, absichtlich nicht benutzt, weil diese Art der Versuchsanordnung für Blutbestimmungen aus verschiedenen, gleich näher zu erörternden Gründen, weniger geeignet erscheint.

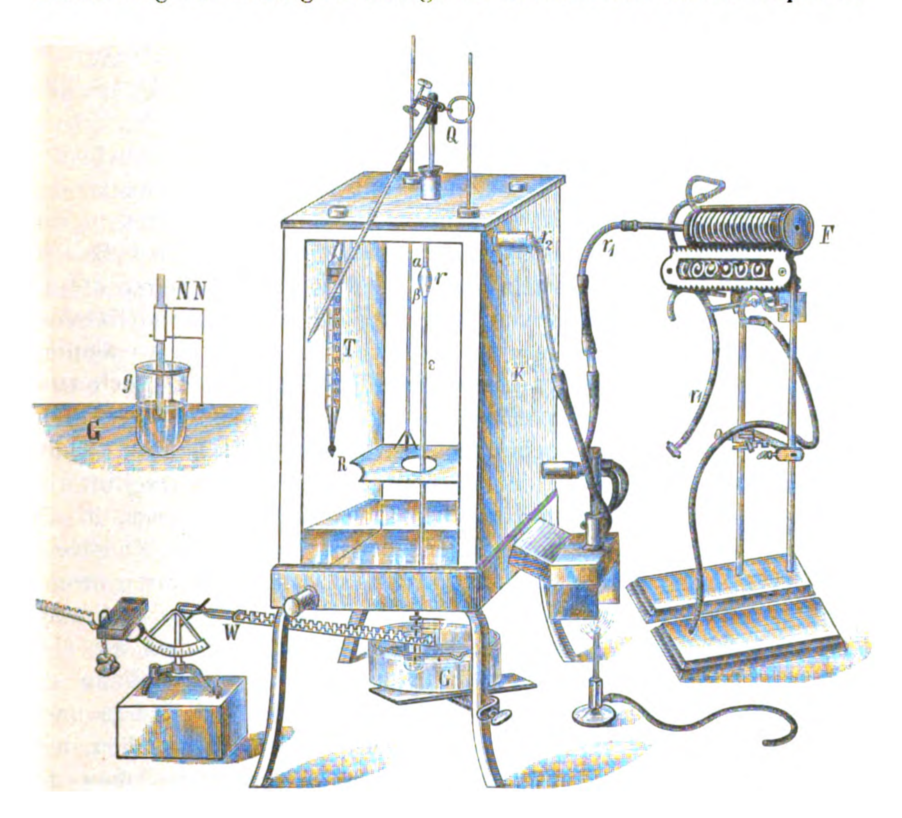
Vor allem musste, um vergleichbare Werthe zu erhalten, in Hinblick auf das später zu untersuchende Froschblut, das in nur sehr geringen Mengen beschafft werden konnte, die jeweils die Capillare passirende Flüssigkeitsmenge und dementsprechend auch das obere in die Capillare eingeschaltete Reservoir (r) möglichst klein sein, und es wurde deshalb für dasselbe eine Grösse von nur 1—1,5 ccm gewählt. Dieses Volumen wurde durch die beiden Marken α und β (cf. Figur) an der Capillare (c) begrenzt. Diese Einschränkung des Volumens erschien aber auch geboten mit Rücksicht auf die bei der Verwendung von Blut nach kurzer Zeit auftretende Senkungserscheinung, welche, je länger das Blut in der Capillare verweilt, zu einer um so grösseren Fehlerquelle wird. Auch musste dem Umstande Rechnung getragen werden, dass bei der nothwendig werdenden häufigen Reinigung der Capillare diese schnell und gründlich ausgeführt werden konnte, was durch die gerade Form der Röhre wesentlich erleichtert war.

Die Länge der von uns benutzten Capillaren (c) betrug durchschnittlich 30 cm, und wurden dieselben senkrecht in der Mitte des

1) Ostwald, Handbuch für physio-mechanische Messungen. S. 194.



mit Glaswänden versehenen Blechkastens (K) von 40 cm Höhe und 22×22 cm Bodenfläche so eingesetzt, dass von den beiden aus weiteren Röhren bestehenden Enden das obere soweit den Deckel des Kastens überragte, dass bequem ein 5—8 cm langes Stück Schlauch mit Quetschhahn (Q) angesetzt werden kann. Dieser auf der Röhre eben noch vorschiebbare dickwandige Schlauch diente zur feineren Einstellung der Flüssigkeitsmenge im oberen Reservoir der Capillare



und wurde bei Beginn der Messung der Durchflusszeit der Quetschhahn schnell geöffnet und abgezogen. Das untere Ende der Röhre trat so weit aus dem Boden hervor, dass es gut sichtbar in das zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit dienende untere kleine Gefäss (g) eintauchte. Bei der kurzen Durchflusszeit, welche unsere Capillaren somit boten und welche für destillirtes Wasser bei 15° C. bei Cap. V 1′ 6,22″, bei Cap. VIa 24,08″, bei Cap. VIb 26,07″, bei Cap. VIIa 26,23″, bei Cap. VIIb 26,29″, bei Cap. VIII 35,02″ statt, wie Ostwald verlangt, 100″ beträgt, musste man um so mehr be-

müht sein, die anderen Fehlerquellen so weit wie möglich zu vermeiden. Eine solche konnte bedingt werden durch Ungleichheit der Widerstände beim Ausfliessen der Flüssigkeit aus dem unteren Ende des Rohres, wenn dasselbe mit der Ausflussöffnung verschieden tief in die Flüssigkeit eintauchte. Diesen Fehler, den Ostwald in seiner neuen Versuchsanordnung durch Einfügen des unteren Reservoirs in die U-förmige Röhre umgeht, suchten wir in folgender Weise auszugleichen. Es wurde ein kleines Gefäss, wie es die Figur bei g zeigt, in Wasser schwimmend, derart mit einer kleinen Waage W äquilibrirt, dass nach Einbringen der zu untersuchenden Flüssigkeit es gerade soweit in eine grosse flache, mit Wasser gefüllte Schale G eintauchte, dass die Flüssigkeitsniveaux in- und ausserhalb des kleinen Gefässes gleich hoch standen und auch beim Aufsaugen der Flüssigkeit in das Capillarrohr oder Ausströmen derselben in das Gefäss gleich blieben. Die Niveaueinstellung geschah bei Beginn einer jeden Versuchsreihe in der Weise, dass man zuerst die zu untersuchende Flüssigkeit aus dem nach oben arretirten Gläschen bis zur Marke α aufsaugte, wobei immer ein Rest von wenigstens 1 ccm zurückbleiben soll, damit die Röhre stets in die zu untersuchende Flüssigkeit eintaucht und der Boden des Gefässes nicht durch seine Nähe beim Beginn des Ausströmens der Flüssigkeit einen Widerstand entgegensetzt. Sodann wird die Arretirung beseitigt und damit die Röhre bei allen Versuchen gleich tief, d. h. 2 mm, in die Flüssigkeit eintauchte, durch Heben oder Senken der flachen Schale die beiden Niveaus so eingestellt, dass sie gerade die Spitzen zweier Nadeln NN berührten, die mit einem Haftringe auf eine bestimmte an der Röhre befindliche Marke geschoben sind, so dass sie sich 2 mm von der Ausflussöffnung befinden. Ist diese Einstellung erreicht, so werden die an dem Rohre verschieblichen Nadeln nach oben gezogen, bis sie nicht mehr in die Flüssigkeit tauchen, und nun wird die Waage mit dem Gläschen so verschoben, dass die Röhre gerade in der Mitte des Gläschens eintaucht.

Bei der grossen Bedeutung, welche ferner die Temperatur der strömenden Flüssigkeit für ihre innere Reibung besitzt, musste dafür gesorgt werden, dass diese auf beliebigem Grade constant erhalten werden konnte. Dies wurde dadurch erreicht, dass der Kasten unten mit der Wasserleitung durch ein Rohr (r_1) verbunden wurde, in welches ein Fletscher'scher Warmwasserapparat F eingeschaltet war, der erlaubte, Wasser von beliebiger Temperatur in schnellem und langsamen Strome dem Behälter zuzuführen. Durch ein am oberen Rande des Kastens befindliches weites Rohr r_2 war für den Abfluss

des Wassers gesorgt, und konnte durch einen Rührer R die gleichmässige Mischung der Wassermassen, deren Temperatur mit einem Normalthermometer T controlirt wurde, bewirkt werden. Auch das Wasser in der unteren Schale G, in der das Gläschen schwimmt, muss auf die Temperatur des Kastens eingestellt werden, bevor die Flüssigkeit in der Capillare aufgesaugt wird.

Zum Messen der Zeit bedienten wir uns eines in Fünftelsecunden getheilten Taschenuhrchronometers. Um selbst beim Wechseln der Capillare stets vergleichbare Werthe zu erhalten und alle constanten Fehler des Apparates auszuschalten, wurde, wie dies ja auch Ostwald empfiehlt, stets die relative Durchflussgeschwindigkeit der Flüssigkeiten bestimmt, indem man bei der gleichen Temperatur zunächst die Durchflusszeit des destillirten Wassers, dann die der Lösung ermittelte und das Verhältniss der Durchflussgeschwindigkeit der letzteren zu dem gefundenen Wasserwerthe berechnete, wobei der letztere gleich 1 gesetzt wurde. Sofort nach jeder Versuchsreihe wurde die Capillare wieder gereinigt und auf ihren Wasserwerth geprüft.

Dass in dieser Weise mit Hülfe des Apparates selbst bei Anwendung verschiedener Capillaren Werthe gewonnen werden können, welche trotz der kleinen Flüssigkeitsmenge und den dementsprechend relativ geringeren Durchflusszeiten für die hier in Betracht kommenden Untersuchungen hinlänglich genau sind, mögen die in den folgenden Tabellen zusammengestellten Zahlen zeigen, die bei Benutzung von fünf verschiedenen Capillaren für die gleiche 2 procent. Gummilösung bei Gelegenheit verschiedener Controlbestimmungen im Verlaufe von anderthalb Jahren als Quotienten gefunden wurden. Es sei bemerkt, dass jeder dieser Quotienten den Mittelwerth aus mehreren Bestimmungen darstellte. Es ergab die gleiche 2 procent. Gummilösung mit einem Gehalt von 0,6 Proc. Kochsalz, die mit Sauerstoff imprägnirt war und gut aufbewahrt wurde, bei 15° C. folgende Werthe:

Tabelle I.

Bestimmungen mit der gleichen 2 procent. Gummilösung bei 15° C., hergestellt am 11. December 1898.

Datum des Versuchs	Capillare	Durchflussgeschwindigkeit für die 2 proc. Gummilösung	Durchflussgeschwindigkeit für dest. Wasser	Quotient	Fehler vom Mittelwerth
23./11. 1898	III	29,23″	20,15″	1,45	+0,036
6./1. 1899	VIa	33,95″	24,08″	1,41	−0,006
6./1. 1899	V	1′ 33,55″	1′ 6,22″	1,41	−0,006

Datum des Versuchs	Capillare	Durchflussgeschwindigkeit für die 2proc. Gummilösung	für dest. Wasser	Quotient	Fehler vom Mittelwerth
24./4. 1899	V	1′ 32,37″	1′ 6,31″	1,39	−0,026
24./4. 1899	VIa	34,70″	24,08″	1,44	+0,026
20./3. 1900	VIb	36,15″	26,07″	1,39	−0,026
20./3. 1900	VIII	49,63″	35,02″	1,42	+0,006
			Mittel =	1,416	

Wie man sieht, beträgt die grösste Differenz vom Mittelwerthe +0,03 = 2,15 Proc. Gleichzeitig ersieht man aber aus diesen Zahlen, dass eine selbst anderthalb Jahre in einer Sauerstoffatmosphäre aufgehobene, vor Schimmelbildung geschützte Gummilösung ihre Viscosität nicht wesentlich ändert, so dass, soweit die Viscosität in Frage kommt, dem eventuellen Gebrauche älterer Gummilösungen als Nährflüssigkeit für das Froschherz nichts im Wege stehen würde.

Um bei der weiteren Untersuchung über orientirende vergleichbare Werthe des Viscositätsgrades von Gummilösungen verschiedener Concentrationen zu verfügen, bestimmte ich zunächst noch die Quotienten für die in üblicher Weise aus reinstem, hellen, ausgelesenen Stücken Gummi hergestellten Gummilösung von 0,5 und 1—10 Proc. und 0,6 Proc. Kochsalzgehalt bei 15° C. Die gefundenen Werthe sind in der beifolgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle II.

Die Quotienten der Gummilösung von verschiedener Concentration.

Temperatur	Procentgehalt ½ %	1%	2%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	9%	10%
15° C.	1,11	1,19	1,44	1,73	2,1	2,64	3,1	3,76	4,48	5,37	6,37

II. Untersuchung des Blutes.

Nachdem ich mir durch diese Vorversuche über die innere Reibung der üblichen Gummilösungen den nöthigen Ueberblick verschafft hatte, wandte ich mich der Untersuchung des Blutes zu. Bei der Wiederholung der Albanese'schen Versuche erschien es auch hier zweckmässig, um einen besseren Ueberblick über die in Frage kommenden Verhältnisse zu gewinnen, die Bestimmung nicht auf das verdünnte Rindsblut zu beschränken, wie es Albanese gethan hatte, sondern bei einer Reihe von verschiedenen Rinderblutproben

den Reibungsquotient sowohl des frischen unverdünnten Blutes und des zu diesem gehörigen, durch Centrifugiren gewonnenen Serums, als auch den Quotienten des gleichen mit dem doppelten Volumen physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Blutes und des aus diesem Gemisch gewonnenen Serums zu bestimmen.

Es wurden alle diese Bestimmungen bei der gleichen Temperatur von 15° C. ausgeführt, und zwar, um Fehler durch eintretende Senkung der Blutkörperchen zu vermeiden, so schnell wie möglich nach Einfüllen der gut durchschüttelten Blutgemische in das kleine untere Reservoir. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass jedesmal vor der Bestimmung einer neuen Lösung der Wasserwerth ermittelt und der Berechnung des Quotienten zu Grunde gelegt wurde. Zeigte der Wasserwerth eine etwas erhebliche Abweichung vom Normaldurchschnitt, so wurde die Capillare zuvor nochmals gereinigt, bis wieder der constante Wasserwerth gewonnen war. Ausserdem wurde jedesmal nach Ausführung der Bestimmung des Wasserwerthes die Capillare mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, gut abtropfen gelassen und die betreffende zu untersuchende Lösung einmal aufgesaugt und wieder abfliessen gelassen, um die geringen noch anhaftenden Mengen physiologischer Kochsalzlösung zu entfernen. In der folgenden Tabelle finden sich die Werthe von zehn verschiedenen Blutproben zusammengestellt.

Tabell

Nr.	Tag des Versuchs	Bemerkungen über den Zustand des Thieres und der Blutentnahme	Capillare	Blutwerth	Wasser-werth
1	19./3. 1900	Ochse, Mastvieh, 5 Jahr alt. Letztes Futter 4 Stunden vor dem Tod. Geschlagen, Blut ½ Minute darauf nach dem Halsschnitt entnommen.	VIII VIIb VIb	3′ 3,67″ 2′ 15,35″ 2′ 16,55″	35,02 26,29 26,07
2	1./3. 1900	Rind, 3—4 Jahre alt, kräftig, fett. Letztes Futter 1 Tag vor dem Tode. In Folge stumpfen Messers Halsschnitt erst 2 Minuten nach dem Schlagen, Blut dunkelroth, langsam fliessend.	VIII	4′ 5,77″	35,02
3	12./3. 1900	Rind, 7 Jahre alt, mager. Letztes Futter 3 Stunden vor dem Tod. Geschlagen, Blut ¼ Minute darauf entnommen.	VIII	Port. I 3′ 12,08″	35,02
		Dasselbe Blut wie Port. I, aber 7 Stunden später bestimmt.		Port. II 3′ 14,16″	35,02
4	23./5. 1900	Kuh, 6 Jahre alt. Letztes Futter 10 Stunden vor dem Tod. Geschlagen, Blut ¼ Minute darauf entnommen.	VIb	2′ 2,94″	26,07
5	25./5. 1900	Rind, 4 Jahre alt, kräftig, fett. Letztes Futter 4 Stunden vor dem Tode. Geschlagen.	VIb	2′ 12,86″	26,00
6	25./5. 1900	Ochse, 4 Jahre alt, kräftig, fett. Letztes Futter Morgens, geschächtet Nachmittags 4 h. 30 m.	VIb	2′ 18,87″	26,00
7	23./6. 1900	Ochse, 3 Jahre alt. Letztes Futter Tags zuvor, geschlagen Nachmittags 5 h. (Blutkörperchenzahl 13,19 Mill.)	VIII	4′ 26,37″	35,0
8	20./6. 1900	Kuh, 3 Jahre alt, geschächtet. (Blutkörperchenzahl 10,39 Mill.)	VIII	3′ 12,00″	35.00
9	18./6. 1900	Kuh, 5 Jahre alt, geschächtet.	VIII	3′ 12,65″	35.00
10	20./6. 1900	Ochse, 9 Jahre alt. Letztes Futter 36 Stunden vor dem Tod. Geschächtet. (Blutkörperchen 12,12 Mill.)	VIII	4′ 17,1″	35,00
					Mitt

Betrachten wir diese Zahlen näher, so ergiebt sich zunächst, wie nicht anders zu erwarten war, dass der innere Reibungswiderstand des unverdünnten Blutes bei verschiedenen Thieren entnommenen Blutproben nicht unerhebliche Differenzen zeigt, die z. B. in Versuch Nr. 7 Tabelle III bei 7,61 und Versuch Nr. 4 bei 4,72 liegen, also um +1,64 und —1,25 vom Mittelwerth abweichen. Aber auch das Serum zeigt Schwankungen, die, wenn auch absolut nicht so gross, doch bei procentischer Berechnung nicht minder bemerkenswerth sind, wie ein Vergleich von Versuch Nr. 1 mit 1,62 und Versuch Nr. 10 mit 2,21 entsprechend einer Differenz von —0,25 und +0,34

I. uotient	Serum-werth	Wasser-werth	II. Quotient	Blut mit 2 Theilen phys. Kochs. verdünnt	Wasser-werth	III. Quotient	Serum des verdünnten Blutes	Wasser	IV. Quotient
4 } Mittel 5,21	57,63″	35,02″	1,65 } Mittel 1,62	—	—	—	—	—	—
5	42,40″	26,29″	1,61	—	—	—	—	—	—
4	42,03″	26,07″	1,61	—	—	—	—	—	—
7,01	1′ 17,30″	35,02″	2,21	1′ 0,47″	35,02″	1,726	—	—	—
5,48	58,2″	35,02″	1,66	57,67″	35,02″	1,65	38,616	35,02	1,10
5,55	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4,72	48,14″	26,07″	1,85	39,84″	26,07″	1,53	29,44	26,07	1,13
5,11	45,66″	26,00″	1,75	41,12″	26,00″	1,58	30,33	26,00	1,17
5,34	45,12″	26,00″	1,74	41,56″	26,00″	1,60	28,94	26,00	1,11
7,61	69,63″	35,00″	1,99	—	—	—	—	—	—
5,49	61,20″	35,00″	1,75	—	—	—	—	—	—
6,36	65,4″	35,00″	1,87	—	—	—	—	—	—
7,35	1′ 17,5″	35,0″	2,21	—	—	—	—	—	—
5,97		Mittel: 1,87			Mittel: 1,62			Mittel: 1,13	

vom Mittelwerth zeigt. Solche Schwankungen können, worauf wir bereits oben hingewiesen, durch die verschiedensten Momente bedingt werden, sowohl durch die wechselnde Zusammensetzung des Serums, seines Fibringehaltes u. s. w., als auch durch die Zahl und Grösse der Blutkörperchen (cf. Tabelle III Nr. 7, 8, 10 und Tabelle IV), der Leukocyten und der sonstigen corpusculären Elemente, und es werden diese Schwankungen deshalb auftreten z. B. bei verschiedenen Verdauungszuständen der Thiere, verschiedenem Alter derselben, wie dies auch die folgenden Zahlen des Kalbsblutes gegenüber dem Rinderblut zeigen, aber auch z. B. in Folge einer verschiedenen

Art der Entnahme des Blutes, worauf schon Wagner[1]) aufmerksam macht, und noch anderen derartigen Momenten.

Bei dieser unvermeidlichen Ungleichheit des Blutes muss man sich somit sagen, dass auch die bisher als Nährlösung benutzten Rinderblutgemische, ganz abgesehen von den Schwankungen ihrer chemischen Bestandtheile, in ihrer Viscosität gewissen Wechseln ausgesetzt gewesen sind, wie dies auch durch die Werthe der Quotientenreihe III in Tabelle III bestätigt wird. Etwas gleichmässiger sind die Werthe des Blutes von Kälbern, sofern sie im Alter nicht wesentlich differiren[2]), wie die folgende Tabelle zeigt.

Tabelle IV.

Blut von Kälbern im Alter von 3 Wochen, durch Schlagen getödtet.

Nr	Datum	Zahl der rothen Blutkörperchen	Capillaren	Blut	Wasser	Quotient	Serum	Wasser	Quotient
1	15./6. 1900	10,05 Mill.	VIII	2′ 34,03″	35,00″	4,40	49,20″	35,00″	1,41
2	15./6. 1900	9,11 „	VIII	2′ 16,77″	35,00″	3,91	59,83″	35,00″	1,70
3	19./6. 1900	9,23 „	VIII	2′ 51,5″	35,00″	4,90	55,50″	35,00″	1,59
4	19./6. 1900	8,64 „	VIII	2′ 12,32″	35,00″	3,78	52,55″	35,00″	1,50
					Mittel:	4,25		Mittel:	1,55

Vergleichen wir nun weiter die gefundenen Werthe der Quotienten mit denen der verschiedenen Gummilösungen, so sieht man zunächst sofort, dass eine 2—3 procent. Gummilösung mit einem Reibungswerth von 1,44 bis 1,73 im Mittel also 1,58 hinter den Reibungsquotienten des unverdünnten Rinder- und Kalbsblutes mit 5,3 und 4,2, wie auch von vorneherein nicht anders zu erwarten war, so weit zurücksteht, dass zwischen diesen beiden Flüssigkeiten hinsichtlich ihrer inneren Reibung eine Beziehung offenbar nicht besteht. Aber auch von dem Reibungsquotienten des verdünnten Serums mit 1,13 weicht die 2—3 procent. Gummilösung mit ihrem Quotienten so erheblich ab, dass von einer Gleichwerthigkeit beider Lösungen in physikalischer Hinsicht doch wohl kaum die Rede sein kann. Würde es allein der Viscositätsgrad des verdünnten Serums sein, der das verdünnte Rinderblut in physikalischer Hinsicht zu einer geeigneten Nährlösung machte, so müsste sich als optimal viscöse

1) Wagner, Handbuch der Physiologie Bd. I. S. 168. 1842.

2) Auch hier werden, aber je nach dem Alter, grössere Schwankungen entstehen, und machen wir darauf aufmerksam, dass in Göttingen die Kälber meist schon nach 3 Wochen geschlachtet werden, während bekanntlich an anderen Orten dieselben ein erheblich höheres Alter erreichen.



Gummilösung nicht eine 2—3 procent., sondern eine ½—1 procent. erweisen, was, wie ja schon Albanese constatirt hat, keineswegs der Fall ist. Anders verhält es sich mit dem Reibungsquotienten des in üblicher Weise verdünnten Rinderblutes, Spalte 3, mit 1,62, der sich in der That mit dem Mittelwerth einer 2—3 procent. Gummilösung von 1,58 fast deckt. Auffallend ist aber, dass auch das unverdünnte Serum einen der 3 procent. Gummilösung nahestehenden Quotienten mit 1,87 aufweist.

Aus diesen Zahlen geht somit hervor, dass allerdings Albanese recht hatte, wenn er seine 2—3 procent. Gummilösung als in ihrer inneren Reibung mit dem bisher für das Herz als Nährlösung meist verwendeten Rinderblutgemische als gleichwerthig bezeichnete, und es machte hiernach zunächst den Eindruck, als ob die Annahme Heffter's, die Viscosität des Serums sei das in physikalischer Hinsicht allein Ausschlaggebende, mit Rücksicht auf das verdünnte Rinderblut nicht zutrifft.

Der Umstand, dass sich bei den älteren Autoren, wie Kronecker[1]), Maki (l. c.), Mc Guire[1]), die das Blut und ebenso das Blutserum verschiedener Thierarten auf ihre Verwendbarkeit als Nährlösung für das isolirte Froschherz prüften, Angaben finden, aus denen hervorgeht, dass einerseits die verschiedenen Blutarten doch Unterschiede in ihrer Wirkung auf das Herz zeigen, andererseits aber auch darauf hinweisen, dass das Blut des Rindes[2]) gar nicht als das die günstigsten Verhältnisse bietende anzusehen ist, liess es zweckmässig erscheinen, unsere Untersuchungen noch auf das Blut der zugänglicheren anderen Hausthiere auszudehnen, und auch hier wieder neben dem Reibungsquotienten des Blutes selbst den des zugehörigen Serums zu bestimmen. Das Blut für diese Bestimmungen entnahmen wir beim Kaninchen, Hunde und Hahn direct aus einer in eine Arterie eingebundenen Cantile. Beim Schwein und Pferde wurde das Blut im Schlachthause bei der Tödtung der Thiere durch Herzstich erhalten; das Rinder-, Hammel- und Ziegenblut fing ich aber selbst aus einer beim Schlachten mit Halsschnitt geöffneten Carotide auf. Wir defibrinirten das Blut stets durch Schütteln in einem Stöpselglase, in dem es aufgefangen worden war. Es kam selbstverständlich nur gut colirtes Blut zur Verwendung und wurde dann aus der gleichen Probe durch Centrifugiren das entsprechende Serum erhalten. Auch bot sich uns Gelegenheit, durch das gütige Entgegen-

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. Du Bois-Reymond. 1878. Phys. Theil. S. 321.

1) cf. Maki, l. c. S. 6.

kommen des Herrn Geheimrath **Braun** dahier zwei Bestimmungen an Menschenblut auszuführen, welches bei Gelegenheit einer Varicen-

Tabell

Nummer	Datum	Thierart und Bemerkungen über die einzelnen Thiere	Capillare	Blutwerth
1a	1./8. 1899	Pferd, elend, blutarm. Tod durch Schuss.		
		Port. I aus der V. ingularis.	VIII	5' 35,25"
		Port. II aus dem Herz.	VIII	5' 10,2"
2	—	Rinder, Ochsen cf. Tabelle III.	—	—
3a	14./6. 1900	Ziegenbock, fett, kräftig, 2 Jahre alt. Geschächtet.	VIII	3' 19,45"
3b	20./6. 1900	Ziege, 2 Jahre alt. Letztes Futter 36 Stunden vor dem Tode. Prall gefülltes Euter, 2 Tage lang nicht gemolken. Geschächtet. (Blutkörperchen 22,75 Mill.)	VIII	3' 42.6"
4a	7./1. 1899	Hund, 5 Kilo.	VIa	1' 39,8"
4b	9./1. 1899	Hund, 8150 g.	VIa	2' 18,9"
5a	12./12. 1898	Schwein. Versuch bei 12° C. Geschlagen, dann Herzstich.	V	7' 48,9"
5b	8./3. 1900	Schwein.	VIII	3' 38,63"
6a	15./7. 1899	Mensch, junger, kräftiger Mann, 22 J. alt.	VIIa	2' 23,53"
6b	15./7. 1899	Mensch, jung, kräftig, 24 Jahre alt.	VIIa	2' 52,7"
7a	20./7. 1899	Hahn, 2000 g.	VIIa	2' 14,6"
8a	20./6. 1900	Hammel, 6 Monate, fett.	VIII	2' 22,87"
8b	13./6. 1900	Hammel	VIII	2' 57,37"
9a		Kalbsblut: cf. Tabelle IV.	—	—
10a	29./7. 1899	Kaninchen, 6 Monate alt, 1670 g.	VIII	1' 57,28"
10b	5./8. 1899	Kaninchen, 1570 g	VIII	1' 53,6"
10c	30./6. 1899	Kaninchen, 2200 g.	VIIa	1' 40,74"

Ein Blick auf die Zahlen dieser Tabelle genügt, um zu erkennen, dass, so verschieden sich auch der Reibungswerth für das Gesammtblut der einzelnen Thiergattungen gestaltet — liegen diese doch zwischen 3,4 und 8,3 —, die Viscosität der verschiedenen Sera verhältnissmässig geringe Schwankungen zeigt. Mit Ausnahme des als Nährflüssigkeit für das Froschherz stets als ungeeignet gefundenen Pferdeblutserums, das einen Werth von 2,0 aufweist, liegen die übrigen Quotienten alle zwischen 1,5 und 1,8, sie fallen also that-

operation aus der Vena saphena entnommen und gleichfalls sofort durch Schütteln defibrinirt wurde.

asserwerth	Quotient	Serumwerth	Wasserwerth	Quotient	Mittel	
					Blut	Serum
					1. Pferd	
35,02"	7,86	1' 12,73"	35,02"	2,07	8,36	2,04
35,02"	8,85	1' 10,17"	35,02"	2,00		
					2. Rinder	
—	—	—	—	—	5,97	1,87
					3. Ziege	
35,00"	5,7	57,2"	35,00"	1,63	6,03	1,75
35,00"	6,36	65,6"	35,00"	1,87		
					Hund	
24,00"	4,14	39,32"	24,00"	1,63	4,96	1,74
24,00"	5,78	44,7"	24,00"	1,86		
					Schwein	
1' 10,47"	6,65	—	—	—		
35,02"	6,24	59,22"	35,02"	1,69	6,24	1,69
					Mensch	
26,23"	5,47	40,64"	26,23"	1,55	6,02	1,65
26,23"	6,58	46,05"	26,23"	1,75		
					Hahn	
26,22"	5,13	42,06"	26,23"	1,60	5,13	1,60
					Hammel	
35,00"	4,08	60,80"	35,00"	1,74	4,57	1,61
35,00"	5,07	52,26"	35,00"	1,49		
					Kalb	
—	4,24	—	—	1,55	4,24	1,55
					Kaninchen	
35,1"	3,34	49,58"	35,1"	1,41	3,47	1,49
35,1"	3,24	52,5"	35,1"	1,50		
26,23"	3,84	40,59"	26,23"	1,55		

sächlich mit diesen ihren Werthen fast vollständig in das Viscositäts gebiet der 2—3 procent. Gummilösung mit 1,44 und 1,73, so dass eine Beziehung zwischen der Viscosität des Serums und der optimalen Albanese'schen Gummilösung danach anzunehmen allerdings nahe liegt. Die Heffter'sche Auffassung, dass die Viscosität des Serums das ausschlaggebende sei, gewinnt somit wieder eine gewisse Berechtigung.

Von besonderem Interesse musste es nach diesen Erfahrungen

sein, nun auch noch den Reibungsquotienten des Froschblutes, sowie des zu ihm gehörigen Serums kennen zu lernen, da diese Werthe, wie bereits Eingangs hervorgehoben wurde, für Beurtheilung doch ausschliesslich allein ausschlaggebend sein mussten. Freilich bot hier die Gewinnung der erforderlichen Menge brauchbaren Blutes und Serums nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Indessen gelang es uns, trotz mancher missglückter Versuche, die erforderlichen an sich allerdings nur geringen Mengen von 4—5 ccm, auf welche von vornherein unsere ganze Methode eingerichtet war, zu beschaffen.

Bei der Gewinnung des Froschblutes verfuhren wir in folgender Weise. Nach dem in möglichst weitem Umfange ausgeführten Hautschnitte und Stillung etwaiger kleiner Blutungen mit dem Paquelin, legten wir durch eine Spaltung des Sternums in der Mittellinie das Herz frei, was bei zweckmässiger Ausführung meist ganz ohne Blutverlust zu erreichen ist. Nach Oeffnung des Herzbeutels der Art, dass die beiden Aortenstämme in möglichst weitem Umfange frei lagen, wurde eine Ligatur um die linke Aorta innerhalb des Herzbeutels und ebenso eine solche um die rechte Aorta behufs späteren Verschlusses derselben gelegt. Nach Unterbindung der linken Aorta möglichst hoch und ausserhalb des Herzbeutels und Abklemmung derselben unmittelbar am Bulbus banden wir in den Stamm eine feine Canüle ein und öffneten nun die Klemme, schnürten die rechte Aorta zu und konnten so aus der Canüle das Blut in einer Menge von etwa 1—1,5 ccm in einem Gläschen auffangen und durch Schütteln defibriniren. Um das Eintreten einer Gerinnung vor beginnendem Schütteln zu vermeiden, wurde die Entnahme des Blutes nie länger als auf 1 Minute ausgedehnt. Wir brauchten in der Regel, um die nöthigen Mengen Blutes und Serums zu erhalten, etwa 6—8 Frösche. Doch wurde das Blut eines jeden Frosches besonders defibrinirt und erst, nachdem die genügende Menge beisammen war, die einzelnen Proben vereinigt, colirt und für die Bestimmung benutzt.

Die Ergebnisse von fünf in dieser Weise ausgeführten Froschblutbestimmungen finden sich in Tabelle VI zusammengestellt.

Betrachten wir nun diese Zahlen und die sich aus ihnen ergebenden Mittelwerthe, so zeigt sich in Uebereinstimmung mit den früher gemachten Beobachtungen, dass als völlig ausgeschlossen angesehen werden darf, dass der Reibungsquotient des gesammten Froschblutes mit dem des verdünnten Rinderblutes oder der 2—3 proc. Albanese'schen Gummilösung in der fraglichen Richtung in irgend einer Beziehung steht, da einem Reibungsquotienten von 2,53 nicht eine Gummilösung von 2—3 Proc., sondern, wie wir aus obiger

TABELLE VI.
Frösche.

Nr.	Datum		Capillare	Blutwerth	Destillirt. Wasser	Quotient	Serum	Wasser	Quotient	Mittel Blut	Mittel Serum
1	1./7. 1899	7 Rana escul. Strassburg. Frisch am 7./6. 1899 5 ccm Blut.	VII a	57,04″	26,23″	2,17	—	—	—		
2	6./5. 1899	4 Rana escul. Ungarn. November 1898. 8 ccm Blut.	VI a	52,37″	24,08″	2,17	37,63″	24,08″	1,56		
3	4./7. 1899	4 Rana escul. Ungarn. November 1898. 8 ccm Blut. 1. Frosch 1,75 ccm 2. " 1,00 " 3. " 4,00 " 4. " 1.5 " 1, 2, 4 hellroth, 3 dagegen dickflüssig, dunkelroth.	VII a	1′ 0,26″	26,23″	2,3	36,42″	26,23″	1,39	2,53	1,49
4	2./6. 1900	10 Rana escul. Strassburg. frisch am 23./6. 1900.	VIII	1′ 37,46″	35,0″	2,79	50,86″	35,0″	1,45		
5	28./7.1899.	6 Rana escul. Strassburg. frisch am 17./7. 1899.	VIII	1′ 53,4″	35,0″	3,24	54,7″	35,0″	1,56		

Gummilösungstabelle ersehen, eine solche von 4—5 Proc. entsprechen würde. Das Froschblutserum mit seinem Mittelwerth von 1,49 dahingegen steht allerdings der 2—3 procent. Gummilösung mit den Werthen von 1,44—1,73, im Mittel 1,58, so nahe, dass jetzt die Heffter'sche Annahme, die Viscosität des Serums sei die für die Nährlösung in Betracht kommende physikalische Eigenschaft, ihre vollste Berechtigung erhält. Im Hinblick auf diesen Werth des Froschblutserums wird aber auch verständlich, warum gerade das Kalbs- und Kaninchenserum sich von allen Serumarten als so besonders geeignet, das Pferdeserum aber als unbrauchbar erwies. Stehen doch die ersteren beiden in ihrer Viscosität dem Froschserum am allernächsten, letzteres aber mit seinem Quotienten von 2,0 ganz besonders fern; dabei soll indessen nicht verkannt werden, dass neben der Viscosität auch noch den chemischen Bestandtheilen der verschiedenen Blutarten zweifellos eine Bedeutung zukommen wird.

Mit Rücksicht auf die physikalischen Bedingungen, wie sie im

Froschblute selbst vorhanden sind, werden wir somit nicht den inneren Reibungsquotient des Gesammtblutes, sondern nur die Viscosität des Serums als ausschlaggebend ansehen müssen, und man wird demgemäss als optimale Viscosität einer als Nährlösung für das Froschherz bestimmten Gummilösung, wenn wir das Mittel unserer wenigen Versuche zu Grunde legen dürfen, eine solche von dem Quotienten 1,49, also abgerundet von 1,5, ansehen dürfen. Dieser Quotient entspricht aber in unserer obigen Gummireihe allerdings einer Lösung von 2,1 Proc. Legen wir aber die Grenzwerthe der bei unseren Versuchen mit Froschblut gefundenen Zahlen zu Grunde, so würde als Minimum der Quotient 1,39, rund 1,4, entsprechend einer Gummilösung von 1,8 Proc., als Maximum der Quotient 1,56, entsprechend einer Gummilösung von 2,4 Proc. anzusehen sein, so dass man in der That als abgerundeten Werth auf den der 2 procent. Gummilösung kommt, wie sie nicht nur Albanese, sondern auch schon Heffter stets bei seinen Versuchen verwendete. Dies erklärt nun auch, warum Heffter, als er mit seiner rein empirisch gewählten 2 procent. Gummilösung arbeitete, dieselbe so geeignet als Nährlösung fand, andererseits führt es aber zu der Erkenntniss, dass, wenn Albanese den inneren Reibungswerth für das mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältniss 1 : 2 verdünnte Rindsblut entsprechend dem seiner 2 procent. Gummilösung fand, es sich hier offenbar nur um rein zufällige Uebereinstimmung handelte.

Dieses Ergebniss scheint nun freilich nicht im Einklang zu stehen mit der bis dahin allgemein anerkannten Annahme, dass die übliche verdünnte Rindsblutlösung als die günstigste Nährlösung für das Froschherz zu betrachten sei, folglich auch hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften dem Froschblut am nächsten stehen müsste, denn ihr verdünntes Serum weist, wie wir sahen, nicht eine innere Reibung von 1,5, sondern nur eine solche von 1,1 auf. Es muss also dieses verdünnte Blut mit Rücksicht auf die physikalische Eigenschaft des Serums eine weniger günstige Nährlösung als die 2 procent. Gummilösung oder das Kaninchenserum darstellen. Wenn nun trotzdem dieses Blutgemisch, ja noch weit ungünstigere Verdünnungsverhältnisse darstellende Gemische als scheinbar sehr gut brauchbar für die Ernährung des Froschherzens sich erwiesen haben, so darf dabei nicht unbeachtet gelassen werden, dass bei diesen Blutlösungen der Factor der Sauerstoffübertragung durch die Blutkörperchen und zwar in ganz besonders vortheilhafter Weise zur Wirkung gelangte und ihnen hierdurch, zumal gegenüber dem früher zum Vergleich herangezogenen Serum ohne Sauerstoffimprägnirung

trotz dessen günstigerer Viscosität eine entschieden, die Herzfunction in sehr hervorragendem Maasse begünstigende Eigenschaft verlieh, eine Eigenschaft, welche, dem Serum abgehend, dessen vortheilhaftes Viscositätsverhältniss sehr leicht zu verdecken im Stande war. Wir werden deshalb wohl nicht fehl gehen, wenn wir annehmen, dass ein Blutgemisch, das neben seinem Gehalte an Blutkörperchen einen inneren Reibungswerth des Serums von etwa 1,5 besitzt, eventuell dabei einen Gesammtreibungsquotient von 2,5 aufweist, in seinen physikalischen Eigenschaften, sowie hinsichtlich seiner O-Uebertragung dem Froschherz gegenüber als die dem Froschblut am nächsten stehende für das Herz günstigste Nährlösung anzusehen ist.

Ein solches Gemisch mit Rücksicht auf das Serum stellt aber das Kaninchenblut mit seinem Serumwerthe 1,48 dar, und es würde demnach ein solches Kaninchenblut, dessen Gesammtquotient von 3,4 durch Zusatz von Kaninchenserum oder einer 2procent. Gummilösung auf 2,5 herabgesetzt ist, wohl als die dem Froschblute physikalisch nahestehendste und deshalb wohl auch geeignetste Blutmischung anzusehen sein. In der That hat ja auch Heffter[1]) mit einem ähnlichen Gemische, das er durch Aufschwemmen von Blutkörperchen in 2procent. Gummilösung herstellte, bereits sehr gute Resultate erhalten. Will man aber aus den Eingangs besprochenen Gründen, in Hinblick auf die complicirte Zusammensetzung des Blutes und Serums, die Blutlösung durch eine einfachere Lösung ersetzen, so würde diese, wenn sie in ihrer inneren Reibung als optimale betrachtet werden soll, so herzustellen sein, dass diese ihre innere Reibung einen Quotient von 1,5 aufweist. Dieser Quotient ist nun aber bei Anwendung von Gummi durch die Angabe der in einer bestimmten Menge physiologischer Kochsalzlösung zu lösenden Gewichtsmenge Gummis nicht ohne Weiteres zu bestimmen, da hier die wechselnde Zusammensetzung des Gummis nicht unbeträchtliche Schwankungen bedingt. Zum mindesten müsste man, was bisher nicht geschehen zu sein scheint, den pulverisirten Gummi bis zur Gewichtsconstanz trocknen, da schon der verschiedene Wassergehalt desselben Fehler bedingen kann, aber auch selbst, wenn man dies thut, würde hierdurch noch nicht die Ungleichheit beseitigt sein, da selbst die besten Gummisorten, je nach ihrem wechselnden Aschegehalt, Wechsel in der Viscosität der Lösungen aufweisen, wie die folgenden Zahlen beweisen.

---

1) Heffter, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. S. 50.

Tabelle VII.
Quotienten der Lösungen von Gummi verschiedener Provenienz.

Bezugsquelle	Besondere Bemerkungen	Procentgehalt					
		½ %	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %
Droguengeschäft Feinster weisser, ausgelesener Stückengummi	1. Gummi, nicht getrocknet. 0,6 Proc. ClNa	1,11	1,19	1,44	1,73	2,1	2,64
Apotheke	3. Gummi, nicht getrocknet. 0,6 Proc. ClNa	—	—	1,28	1,50	—	—
	4. Gummi 3, bei 100° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. 0,6 Proc. ClNa	—	—	1,48	1,59	1,86	—
Merck	5. Arabin mit einem Aschegehalt von 0,85 Proc., nicht getrocknet. 0,6 Proc. ClNa	—	—	1,24	1,37	1,5	—
	6. Arabin 5, bei 100° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. 0,6 Proc. ClNa	—	—	1,34	1,52	1,75	—
Merck	7. Arabin noch zweimal umgefällt, so dass der Aschegehalt 0,62 Proc. betrug. Bei 100° C. bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. 0,6 Proc. ClNa	—	—	1,07	1,12	—	—

Man könnte vielleicht daran denken, um ein gleichmässiges Material zu verwenden, die reine Arabinsäure zu benutzen. Bei der grossen Schwierigkeit aber, welche die Beschaffung etwas grösserer Mengen derselben bietet, wird man auf die praktische Verwendung dieser wohl verzichten müssen, und es dürfte sich deshalb wohl empfehlen, die physikalische Beschaffenheit der Lösungen statt, wie es Albanese thut, durch den Procentgehalt des gelösten Gummis direct durch den Viscositätsgrad zu charakterisiren und zu sagen: als optimal viscöse Lösung zur Ernährung des Froschherzens ist eine solche Lösung zu betrachten, deren innerer Reibungsquotient 1,5 beträgt, wobei selbstverständlich die Isotonie mit dem Froschblut gewahrt bleiben muss.

VII.

Studien über Cantharidin und Cantharidin-Immunität.

Von

Dr. phil. et med. **Alexander Ellinger,**
Privatdocent und Assistent des pharmakologischen Instituts zu Königsberg i. P.

I. Das Verhalten der Igel gegen Cantharidin.

Bei der reichen Förderung an thatsächlichem Material, welche die Lehre von der Immunität im verflossenen Jahrzehnt erfahren hat, ist das Capitel von der natürlichen Immunität oder Resistenz gegen Gifte verhältnissmässig leer ausgegangen. Die Forschung ist für diese Erscheinung nicht nur weit entfernt von dem Ziel einer befriedigenden Erklärung, es fehlen auch noch die nothwendigsten Vorarbeiten dazu: eingehende Untersuchungen darüber, wie sich im Einzelfalle die Resistenz eines Organismus gegen ein für andere Organismen tödtliches Gift äussert, ob überhaupt und welche Wirkungen bei einem natürlich resistenten Wesen auftreten, an welche Grenzen die Resistenz gebunden ist u. dgl. m. Ganz besonders gilt dies für die chemisch wohl charakterisirten Gifte, deren Constitution bereits erforscht oder nahezu aufgeklärt ist. Und doch laden gerade solche Substanzen zu einem eingehenderen Studium ein, einmal weil eine genaue Dosirung dabei möglich ist, dann weil das Vergiftungsbild empfindlichen Thieren gegenüber genauer präcisirt zu sein pflegt.

Das Cantharidin ist eine Substanz von den angeführten Charakteren. Vorzüglich durch die sorgfältigen Untersuchungen von H. Meyer[1]) ist seine Constitution im Wesentlichen aufgeklärt. Die Vergiftungserscheinungen bei empfindlichen Thieren sind in einer Reihe älterer toxikologischer Arbeiten, von welchen namentlich die Dissertationen von Radecki[2]) und Galippe[3]) zu nennen sind,

1) H. Meyer, Monatshefte für Chemie Bd. XVIII. S. 393 u. Bd. XIX S. 707; dort siehe auch die Besprechung der älteren Litteratur.

2) Radecki, Die Cantharidinvergiftung. Dorpat 1866.

3) Galippe, Étude toxicologique sur l'empoisonnement par la cantharidine. Paris 1876.



beschrieben und analysirt. Viele Einzelheiten in der Wirkungsweise des Cantharidins bedürfen allerdings noch der Aufklärung. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen endlich, welche das Gift in der Niere, seinem Hauptangriffsort, hervorruft, sind eingehend von Eliaschoff[1]), Aufrecht[2]), Hellin und Spiro[3]) u. A. studirt.

A. Gegenwärtiger Stand der Frage.

Seit vielen Jahren ist die Thatsache bekannt, dass eine Anzahl Thiere, vornehmlich der Igel und das Huhn, eine bedeutende Resistenz gegenüber dem Cantharidin besitzen, dass sie grosse Mengen spanischer Fliegen verzehren können, ohne daran zu Grunde zu gehen. Aber von einigen Versuchen Radecki's abgesehen, welche er selbst nicht für beweiskräftig hielt, liegen meines Wissens ausser einer kurzen Notiz von Harnack[4]) nur zwei Veröffentlichungen über das Verhalten des Igels gegen Cantharidin (bezw. gegen Canthariden) vor: von Horvath[5]) und Lewin[6]).

Horvath hat nur die Thatsache bestätigt, dass Igel verschiedenen Alters grosse Mengen lebender Canthariden verzehren können — selbst 30 g in 24 Stunden (entsprechend etwa 0,1 g Cantharidin) — ohne daran zu Grunde zu gehen. Mehr lässt sich den Versuchen Horvath's nicht entnehmen. Selbst der Beobachtung, dass sämmtliche mit Canthariden gefütterten Igel an Gewicht abnahmen, ist keine Bedeutung beizumessen. Denn die Thiere waren zweifellos nicht ausreichend ernährt. Es kann nicht auffallend erscheinen, dass ein Igel von etwa 600 g Gewicht abnimmt, wenn sein tägliches Futter 30 g Canthariden und weniger beträgt, während ein solches Thier nach meinen Beobachtungen mit grösstem Appetit 150 g frisches gehacktes Fleisch verzehrt, ohne wesentlich an Gewicht zuzunehmen. Die Todesfälle, welche Horvath bei seinen Versuchsthieren beobachtete, als Wirkung des Cantharidins zu betrachten, wie das Lewin thut, scheint mir nicht ausreichend gerechtfertigt, da weder Sections-

---

1) Eliaschoff, Virchow's Archiv Bd. XCIV. S. 323.

2) Aufrecht, Pathologische Mittheilungen. 2. Heft. S. 19. Magdeburg 1883.

3) Hellin und Spiro, Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 368.

4) Harnack, Ueber die sogenannte Giftfestigkeit des Igels. Deutsche med. Wochenschr. 1898. S. 745.

5) Horvath, Ueber Immunität der Igel gegen Canthariden. Deutsche med. Wochenschr. 1898. S. 342.

6) Lewin, Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität gegen Gifte. Ebenda S. 373.

berichte noch genauere Angaben über die Krankheitserscheinungen, welche die Thiere bis zum Tode zeigten, vorliegen.

Die Versuche Lewin's bedürfen einer etwas eingehenderen Besprechung, da ich bei meinen eigenen Versuchen mehrfach zu anderen Resultaten und Schlussfolgerungen gekommen bin.

Was zunächst die örtliche Einwirkung des Cantharidins auf den Igel angeht, so habe ich, im Gegensatz zu Lewin, auch bei der subcutanen Application von cantharidinsaurem Salze — ich verwandte das Natronsalz, Lewin das Kaliumsalz — stets locale Reaction gefunden. Selbst wenn man nur sehr geringe Mengen des Salzes — ein oder wenige Milligramme — mit steriler Spritze unter die sorgfältig desinficirte Brusthaut injicirt, zeigt sich zunächst eine leichte Schwellung und Röthung und am zweiten oder dritten Tage eine deutliche Nekrose des betreffenden Epidermisstückes. Dasselbe färbt sich dunkel und wird abgestossen. Eine makroskopisch sichtbare Blasenbildung, wie sie beim Menschen nach Anwendung von Cantharidenpflastern auftritt, und wie ich sie beim Hunde auch nach subcutaner Injection von cantharidinsaurem Natron beobachtete, habe ich allerdings nie gefunden. Dagegen bildete sich bei einem Versuchsthier (Nr. III der Protokolle) nach Injection von 0,05 g Cantharidin in Form des Natronsalzes ein tiefgehender Abscess aus.

Aber, wie ich aus zahlreichen zu diesem Zweck angestellten Versuchen entnehmen kann, geht die locale Reaction mit der Allgemeinwirkung des Giftes keineswegs parallel. Beim Hunde und der Katze, ebenso wie beim Menschen, sind intensive locale Reaction mit starker Allgemeinwirkung vereinigt. Beim Menschen wirken nach den Beobachtungen von Bluhm noch 0,00014 g Cantharidin blasenziehend, etwa 0,03 g, vom Magen aus aufgenommen, wird als die sicher tödtliche Dosis bezeichnet. Bei einem Hunde, für den die tödtliche Dosis etwa bei einem Centigramm liegt, ruft 1 mg eine starke Nekrose an der Injectionsstelle hervor. Aehnlich sind die Wirkungen bei der Katze.

Wie die Igel verhalten sich auch Hühner und Enten [1]), bei welchen die Resistenz ebenfalls eine ausserordentlich grosse ist bezüglich der Localwirkung. Stets traten tiefgehende Nekrosen auf, meist ohne Abscessbildung.

Das Kaninchen endlich ist local ganz unempfindlich, während

1) Die Resistenz der Enten gegen Cantharidin habe ich im Gegensatz zu Radecki, dessen auf einen einzigen Versuch gestütztes Urtheil in die Lehrbücher übergegangen ist, wiederholt constatiren können.



eine Dosis von wenigen Milligramm selbst ein starkes Thier tödtet, eine starke Nephritis schon bei einmaliger Verabreichung von 0,1 mg auftritt. Injicirt man einem Kaninchen eine Menge cantharidinsauren Natrons unter die Rückenhaut, an welcher es nach einigen Tagen zu Grunde geht, so dass es nicht an Zeit zur Ausbildung der localen Veränderungen fehlt, so ist es mitunter kaum möglich, bei der Section die Einstichstelle zu finden. Höchstens durch eine leichte Röthung und stärkere Gefässinjection verräth sich dieselbe. Auch nach Injection von 1 mg Cantharidin in Olivenöl liess sich nach 3 Tagen keine Hautveränderung nachweisen. Nur bei Aufpinselung einer tödtlichen Menge von Oleum cantharidatum war die oberste Schicht der Epidermis nach einigen Tagen leicht abzustreifen, die Haare am Rande der geschorenen, bepinselten Stelle konnten leicht ausgezogen werden, und die mikroskopische Untersuchung des Hautstückes ergab Nekrose des Epithels und Entzündung (Leukocytenanhäufung) in den tieferen Partien. Die Schleimhäute des Kaninchens antworteten auf Bepinselung ebenso wie diejenigen der an der Haut empfindlichen Thiere mit einer starken Entzündung.

Aehnlich dem Kaninchen verhalten sich die weissen Mäuse, für welche etwa bei 0,03 mg Cantharidin die tödtliche Dosis liegt.

Lewin stellte weiter Fütterungsversuche mit Cantharidin an und injicirte subcutan Oleum cantharidatum und cantharidinsaures Kalium. Der allein angeführte Fütterungsversuch ergab, dass ein Igel 14 g Canthariden (gleich etwa 0,04 g Cantharidin) frass, ohne daran zu Grunde zu gehen, und ohne dass sich nach 24 Stunden Eiweiss im Harne fand. Als Giftwirkungen der verfütterten Canthariden führt Lewin an: geringere Fresslust, Abmagerung und reichlichere Harnabsonderung, sowie den Sectionsbefund, „dass bei dem nach 4 Tagen durch Verblutenlassen getödteten Thiere Magen und Darm stellenweise eine lebhaftere Röthe als die Umgebung aufweisen“. Da in diesem Versuche weder reines Cantharidin verfüttert ist, noch die Resorption und Ausscheidung des Cantharidins untersucht wurde, so kann derselbe, wie Lewin selbst hervorhebt, die Frage, wie die Organe des Igels sich dem Gifte gegenüber verhalten, nicht entscheiden. Ebensowenig lassen nach des Autors eigener Ansicht die Resultate der subcutanen Injection von Oleum cantharidatum eindeutige Schlüsse zu, so dass für die Beurtheilung der aufgeworfenen Frage nur ein Versuch verwerthbar bleibt.

Einem Igel wurden im Laufe von 16 Tagen 44 mg cantharidinsaures Kalium subcutan injicirt. Anfangs war im Harn kein Eiweiss nachweisbar. 4 Tage nach der letzten Injection starb das Thier. Der Harn aus

der Blase enthielt Spuren von Eiweiss. Nach der 7. Injection trat Erbrechen auf. Von da bis zum Tode frass das Thier nichts, lag matt, fast immer eingerollt da, zuckte aber auf Schnalzen mit der Zunge zusammen. Die Section bezw. mikroskopische Untersuchung ergaben starke Röthung der Schleimhaut des ganzen Intestinaltractus und eine parenchymatöse Nephritis mässigen Grades.

Nach dem Ausfall dieses Versuchs schien die Resistenz des Igels allerdings eine ziemlich geringe. Nur die Veränderungen der Nieren und des Verdauungstractus waren unbedeutend. Die tödtliche Dosis war für den Igel etwa $1\frac{1}{2}$ mal so gross wie in einem zum Vergleich herangezogenen Versuche Aufrecht's an einem Kaninchen, wobei allerdings ausser Acht gelassen ist, dass Aufrecht das Cantharidin in Oel gelöst injicirte. Wieviel Cantharidin in Lewin's Versuch wirklich den Körper passirte, wurde nicht bestimmt, es wurde nur nachgewiesen, dass der Harnrückstand blasenziehend auf der menschlichen Haut wirkte.

Wenn aus diesem einzigen Versuche Schlüsse gezogen werden sollten, so konnten es nur diese sein: Die Resistenz des Igels gegen reines Cantharidin ist eine geringe, die tödtliche Wirkung erfolgt, ohne dass die schweren anatomischen Läsionen der Nieren auftreten, welche bei tödtlicher Vergiftung anderer Säugethiere stets beobachtet worden sind, aber ebenfalls unter Schädigung der Nieren. Die Unschädlichkeit von grossen Quantitäten Canthariden, welche in den Magen gebracht werden, erklärt sich aus der mangelhaften Resorption des Cantharidins bei dieser Art der Einverleibung.

Bevor man die Thatsache, dass eine erhebliche Resistenz des Igels gegen Cantharidin selbst besteht, aus der Lehre von der natürlichen Giftimmunität strich, schienen mir die Versuche einer eingehenden Nachprüfung zu bedürfen.

B. Eigene Versuche.

Meine Versuche bezweckten das Verhalten der Igel bei subcutaner, intravenöser und stomachaler Application des Cantharidins kennen zu lernen, die Grenzen der Resistenz festzustellen und die Ausscheidung des Giftes in Harn und Koth qualitativ und, innerhalb der durch die Schwierigkeiten des Versuchs bedingten Grenzen, auch quantitativ zu verfolgen, um namentlich die Frage zu entscheiden, ob etwa im Organismus des resistenten Thieres eine Entgiftung auf chemischem Wege stattfindet.

Ueber die Versuchsanordnung ist Folgendes zu bemerken: Die Thiere wurden in den für Kaninchen gebräuchlichen Blechkäfigen

gehalten. Ihre Nahrung bestand aus rohem, gehacktem Pferdefleisch, von welchem sie nach Belieben fressen konnten. Es zeigte sich dabei, dass sie zumeist etwa ein Viertel ihres eigenen Körpergewichts von dieser Nahrung in 24 Stunden aufnahmen. Der grösste Theil wurde Nachts verzehrt. Die Ausnutzung war offenbar eine gute; denn der Koth enthielt nur selten kleine unverdaute Fleischstückchen.

Der Harn lief aus den Käfigen in die untergestellte Schale gut ab, wie ich mich durch Inspection der Käfige oft überzeugte. Selbstverständlich waren dabei kleine Verluste ebensowenig zu vermeiden wie öfters auftretende Verunreinigungen mit kleinen Fleisch- und Kothresten oder mit Gewebsstückchen bei den Thieren, welche Hautnekrosen aufwiesen. Es liess sich infolgedessen öfters nicht unterscheiden, ob eine sehr geringe Eiweisstrübung durch Verunreinigung des Harns veranlasst oder durch den Eiweissgehalt des Harns selbst bedingt war. Falls aber nicht etwa durch Umwerfen des Wasserbehälters im Käfig der Harn stark verunreinigt war — in solchen Fällen wurde derselbe nicht für den Versuch verwerthet —, handelte es sich stets nur um minimale Trübungen. Von einer anderen Art der Harnaufsammlung musste abgesehen werden, da das Katheterisiren ebenso wenig gelang wie das Abdrücken vom nicht narkotisirten Thiere. Jede Narkose aber wurde auch bei den Injectionen geflissentlich vermieden, um dadurch die Beobachtungen nicht zu compliciren. Der Harn wurde in der Regel täglich auf Eiweiss geprüft und, wo solches vorhanden war, auch wiederholt mikroskopische Untersuchung vorgenommen.

Die Thiere wurden täglich etwa um die gleiche Zeit vor der Futterverabreichung gewogen. Die oft beträchtlichen Gewichtsschwankungen von einem zum anderen Tage erklären sich ungezwungen daraus, dass das Futter zu ungleichen Zeiten aufgefressen wurde, der Füllungszustand von Magen und Darm zur Zeit der Wägung also nicht stets der gleiche war. Alles Uebrige ergiebt sich aus den Versuchsprotokollen.

1. Das chemische Verhalten des Cantharidins im Körper des Igels.

Eine Methode des Nachweises von Cantharidin in Secreten und Organen ist namentlich für forensische Zwecke von Dragendorff[1])

1) Anm.: Die Originalarbeit von Dragendorff in der „Pharmaceutischen Zeitschrift für Russland" 1865 stand mir leider nicht zu Gebote. Ich referire deshalb nach den Angaben von Radecki und nach Dragendorff: Die Ermittelung von Giften. 1895.



und seinen Schülern ausgebildet worden. Sie besteht im Wesentlichen in Folgendem: Die Organe werden mit Natronlauge gekocht, bis die Albuminate in Lösung gegangen sind. Der abgekühlten Flüssigkeit wird Schwefelsäure im Ueberschuss und Alkohol zugesetzt; vom Niederschlag wird abfiltrirt, der Alkohol abdestillirt und der saure, wässrige Rückstand wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand, welcher noch Farbstoffe, Fett und andere Verunreinigungen neben dem Cantharidin enthält, wird nach dem Vorgange Bretonneau's auf seine physiologische Wirkung geprüft. Man löst ihn in etwas Oel, tränkt mit dem Oele ein Stückchen Watte und befestigt dies am besten auf der menschlichen Haut. Nach einigen Stunden haben sich eine grössere oder mehrere kleinere Bläschen gebildet.

Im Harn kann nach Radecki's Angabe das Cantharidin — wenn der Eiweissgehalt nicht zu gross ist — auch direct nach dem Ansäuern durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen werden. Die Fäces werden ohne vorheriges Auskochen mit Natronlauge mit saurem Alkohol extrahirt und dann wie die Organextracte weiter behandelt.

Für den gerichtlich-chemischen Nachweis mag die angeführte physiologische Reaction des Cantharidins allenfalls genügen. Die Frage, ob das Cantharidin als solches ausgeschieden wird oder ob es im Thierkörper chemische Veränderungen erleidet, kann durch diese Methodik nicht entschieden werden. Denn ein Umwandlungsproduct des Cantharidins könnte sehr wohl ebenfalls blasenziehend wirken.

In der Litteratur habe ich aber nirgends eine Angabe finden können, dass das Cantharidin etwa aus dem Harn rein dargestellt worden wäre. Im Gegentheil berichtet Radecki, der die ausführlichsten Untersuchungen darüber angestellt hat: „In allen Fällen, in welchen bei meinen Versuchen das Cantharidin dargestellt wurde, war es nach Verflüchtigung des Chloroforms in so geringer Menge vorhanden, dazu theils durch Farbstoffe, theils durch Fett verunreinigt, dass an eine Bestimmung der Kystallform nicht gedacht werden konnte.“ In dem einzigen Falle, in welchem Radecki[1]) Krystalle aus dem Harne (eines Füllens) erhalten hatte, wurden dieselben nicht näher untersucht.

Trotz dieser Unsicherheit im Nachweis des Cantharidins findet sich fast in allen Lehrbüchern die Angabe, dass es unverändert theils im Harn, theils nach dem Darm hin ausgeschieden wird.

---

1) Radecki, l. c. S. 90.

Zur Beantwortung der Frage, ob das Cantharidin den Körper des Igels unverändert passirte, musste dasselbe aus dem Harn bezw. dem Kothe isolirt und identificirt werden, und es mussten die Mengen ermittelt werden, welche sich in den Ausscheidungen vorfanden.

Ich habe mich bei der Isolirung aus dem Harn im Wesentlichen an die Methode Dragendorff's gehalten, aber einige Modificationen vorgenommen, welche für die Ausbeute von Bedeutung sind. Der Igelharn ist für den Nachweis des Cantharidins insofern günstig, als er sehr wenig oder gar kein Eiweiss enthält und niemals bei Fleischfütterung stark gefärbt ist. Ich habe deshalb den mit Schwefelsäure stark angesäuerten Harn stets ohne weitere Vorbereitung mit Chloroform extrahirt. Da aber das Ausschütteln mit Chloroform fast immer zur Bildung lästiger Emulsionen führt, benutzte ich zur Extraction einen Apparat, wie ihn Johoda[1]) beschrieben hat.

Ein Versuch zur Controle der Methode gestaltete sich folgendermaassen: Zu etwa 80 ccm Igelharn wurden 0,05 g Cantharidin als Natronsalz zugesetzt. Der Harn wurde stark mit Schwefelsäure angesäuert und zunächst 8 Stunden im Apparat extrahirt. Das Chloroform wurde aus der wenig gefärbten Lösung auf dem Wasserbad grösstentheils abdestillirt, der Rest in ein Schälchen gebracht und zur Trockne verdampft. Das Gewicht des Gesammtrückstandes betrug 0,18 g. Derselbe wurde mit etwa 10 ccm Wasser ausgekocht und filtrirt. Der in Wasser unlösliche Antheil bestand aus schwach braun gefärbten Krystallen, zwischen welchen nur wenig schmierige Substanz sass und wog etwa 0,07 g. Er wurde in einigen Cubikcentimetern heissem Alkohol gelöst, heiss filtrirt, etwas eingeengt und zum Auskrystallisiren etwa 20 Stunden stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Krystalle wogen bei 100⁰ getrocknet 0,032 g. Durch weitere 6 stündige Extraction des Harns, welchem der wässrige Auszug des ersten Extractes zugesetzt war, konnten aus dem Harn noch 0,0055 g isolirt werden. Die Mutterlauge machte 6 ccm aus und enthielt demnach nach den Versuchen von Bluhm mindestens 0,0014 g Cantharidin.

Bei einer dritten Extraction konnten keine nachweisbaren Mengen Cantharidin mehr isolirt werden.

Es wurden also nach der Methode von den 0,05 g im Ganzen 0,039 g, d. h. 78 Proc. wiedergewonnen.

Statt aus heissem Alkohol umzukrystallisiren, genügt es in den meisten Fällen schon mit einigen Cubikcentimetern kaltem Alkohol zu waschen, um vollständig farblose, wohl ausgebildete, stark glänzende Krystallblättchen zu erhalten, welche unter dem Mikroskop zumeist „vierseitige, flache Säulen, häufig mit treppenförmigen Einrissen“ darstellen, wie sie in Gmelin's Handbuch bereits beschrieben sind. Für das im Waschalkohol gelöste Cantharidin kann man dann die obige Correctur in Rechnung bringen.

---

1) Johoda, Beschreibung und Abbildung s. Chem. Centralblatt Bd. I. 1898. S. 365.

Bei Untersuchung des Harns der Versuchsthiere wurde auf Grund des obigen Controlversuchs stets 14 Stunden mit Chloroform extrahirt. Das rein gewonnene Cantharidin wurde durch Bestimmung des Schmelzpunktes identificirt; derselbe wich gegen den Schmelzpunkt des angewandten Merck'schen Präparates (215⁰) niemals um mehr als 2⁰ ab, stimmte aber gewöhnlich genau mit diesem überein. Mehrfach wurde zum Ueberfluss auch noch die physiologische Reaction auf meiner Haut geprüft. Einige Centigramme verwandte ich auch zur Darstellung des von Anderlini[1]) beschriebenen Phenylhydrazinderivats. Das erhaltene krystallinische Product zeigte den Schmelzpunkt 234—236⁰, während Anderlini 237—238⁰ angiebt.

Es gelang bei allen Versuchsreihen, bei stomachaler, subcutaner und intravenöser Injection, das Cantharidin aus dem Harn der Versuchsthiere rein darzustellen. Wieviel in jedem Falle isolirt wurde, ist aus den unten folgenden Versuchsprotokollen zu ersehen.

Der Koth wurde auf folgende Weise untersucht. Er wurde mit ca. 5 procentiger Natronlauge gekocht, bis fast vollständige Lösung eingetreten war, durch grobe Leinwand colirt und mit Schwefelsäure angesäuert bis zur kräftigen Reaction auf Congopapier. Der Niederschlag wurde, nachdem er sich abgesetzt hatte, auf dem Wasserbade mit dem Filter getrocknet und 2 Stunden mit Chloroform ausgekocht. Das saure Filtrat wurde 12 Stunden im Extractionsapparat mit Chloroform ausgezogen. Wenn sich der Niederschlag nicht gut absetzte, wurde die Flüssigkeit mit dem Niederschlag im Apparat extrahirt. Die Hauptmenge des Cantharidins bleibt übrigens unter diesen Bedingungen, wie schon Dragendorff beobachtet hat, in der sauren Lösung.

Der dunkel gefärbte Rückstand der Chloroformlösung wurde, wenn nöthig, mit Thierkohle ausgekocht und dann wie der Rückstand aus dem Harn behandelt.

Aus der 24stündigen Kothmenge eines Igels, welcher 0,02 g Cantharidin zugesetzt waren, konnte ich so 50 Proc. der Substanz wiedergewinnen.

2. Die Wirkung des Cantharidins beim Igel.

a) Versuche mit subcutaner Injection.

Ich begann mit der subcutanen Application des Cantharidins in der Erwartung, dass auf diese Weise die Resorption am besten gewährleistet sei — eine Voraussetzung, welche durch die Versuche nicht durchgehends bestätigt wurde. Die für alle Versuche angewandte Lösung von Cantharidin wurde in folgender Weise herge-

1) Anderlini, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. XXIII. S. 485.



stellt: Die abgewogene Menge Cantharidin wurde mit 5 procentiger Natronlauge gekocht, dass der NaOH-Gehalt etwas mehr betrug als dem Verhältniss 2 NaOH : 1 Cantharidin entsprach; nach erfolgter Auflösung wurde Wasser zugegeben, dann Salzsäure, bis die Reaction nur noch ganz schwach alkalisch war. Schliesslich wurde mit Wasser so weit verdünnt, dass die Lösung, auf Cantharidin bezogen, einprocentig war.

Versuch I. Junger, weiblicher Igel. Anfangsgewicht 405 g.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Mai 28.	405	Frei von Eiweiss.	10 h. Morgens 0,002 g unter die Rückenhaut.
„ 29.	390	„ „ „	10 h. Morgens 0,006 g unter die Brusthaut.
„ 30.	390	Minimale Trübung bei der Kochprobe.	10 h. Morgens 0,01 g unter die Brusthaut.
„ 31.	400	Minimale Trübung.	10 h. Morgens 0,01 g unter die Brusthaut.
Juni 1.	400	„ „	10 h. Morgens 0,01 g. Die früheren Injectionsstellen nekrotisch.
„ 2.	402	„ „	10 h. Morgens 0,01 g.
„ 3.	400	„ „	Keine Injection.
„ 4.	400	„ „	„ „
„ 5.	410	„ „	0,015 g unter die Bauchhaut.
„ 6.	414	„ „	0,02 g „ „ „
„ 7.	406	„ „	0,03 g „ „ „
„ 8.	415	„ „	0,03 g „ „ „
„ 13.	450	Harn zeigt stets minimale Trübung oder bleibt klar.	
„ 17.	465		
„ 21.	515	Harn zeigt stets minimale Trübung oder bleibt klar.	6 h. Nachm. 0,01 g unter die Brusthaut.
„ 22.	575	Minimale Trübung.	
„ 23.	550	„ „	Injectionsstelle eitert. 10½ h. Vorm. 0,02 g unter die Brusthaut.
„ 24.	560	Minimale Opalescenz.	
„ 25.	545	„ „	Nachm. 5 h. 0,03 g unter die Brusthaut.
„ 26.	525	Nachturin stark verunreinigt, weggegossen. Vormittags entleerter Urin zeigt minimale Trübung.	—
„ 27.	583	Mässige Trübung.	—
„ 28.	502	„ „	—
„ 29.	510		—
„ 30.	518	Der mit Fleischstückchen und Gewebsfetzen verunreinigte Nachtharn giebt einen leichten flockigen Niederschlag. Nachm.: Minimale Trübung.	—
Juli 1.	588	Mässige Trübung.	—
„ 2.	590	Minimale Trübung.	—
„ 3.	597	„ „	—

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Bis 14. Juli Gewichtszunahme auf 690 g		Stets minimale Trübung.	—
Juli 15.	690	Mässig starke Trübung.	—
" 19.	730	Leichter flockiger Niederschlag.	—

Von da an im Urin stets mehr oder weniger reichlicher, flockiger Niederschlag von Eiweiss.

Das Gewicht steigt bis zum 8. August auf 800 g und hält sich mit kleinen Schwankungen nach oben und unten auf dieser Höhe bis zum Abschluss dieser Arbeit, 31. August.

Resumé: Der Igel erhielt in der ersten Versuchsperiode im Laufe von 12 Tagen in ansteigenden Dosen im Ganzen 0,143 g Cantharidin, ohne dass sein Allgemeinbefinden wesentliche sichtbare Störungen zeigte. Eine Erkrankung der Nieren trat nicht auf. Niemals konnten etwa Cylinder im Harn nachgewiesen werden. Die geringen Trübungen bei der Kochprobe erklären sich befriedigend aus den unumgänglichen Verunreinigungen des Harns im Käfig und ausgeschiedenen Plattenepithelien. Dass das injicirte Cantharidin zum grössten Theil resorbirt war, ergab die Untersuchung des Harns. Aus dem Harn einer Periode, in welcher 0,1 g Cantharidin injicirt war, konnten 0,04 g rein gewonnen werden. Diese Menge ist grösser, als die Gesammtmenge des injicirten Cantharidins in dem besprochenen Versuch von Lewin, bei welchem der Igel zu Grunde ging.

In der zweiten Versuchsperiode, in welcher 0,06 g injicirt wurden, traten ebenfalls zunächst keine erkennbaren Krankheitssymptome auf. Als unzweifelhafte Nachwirkung ist aber wohl die Eiweissausscheidung aufzufassen, die mit Sicherheit etwa 14 Tage nach der letzten Injection constatirt werden konnte. In dem von dieser Zeit an entleerten Urin fanden sich wiederholt bei mikroskopischer Untersuchung hyaline und granulirte Cylinder; es lag also eine Nephritis vor, deren Verlauf weiter verfolgt werden soll. Auf die Fresslust und das Wachsthum des Thieres hat dieselbe bisher keinen Einfluss gezeigt.

Jedenfalls beweist dieser Versuch eine sehr weitgehende Resistenz des Igels unserem Gifte gegenüber: Bei einem etwa 2 kg schweren Kaninchen sah ich nach 0,0001 g eine schwere acute hämorrhagische Nephritis, bei dem etwa 400 g schweren Igel bleiben 0,14 g (in 10 Tagen) ohne Wirkung auf die Nieren!

Versuch II. Männlicher Igel.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Juni 13.	592		
„ 14.	608	Giebt bei der Kochprobe minimale Trübung.	5 h. Nachm. 0,02 g Cantharidin unter die Brusthaut.
„ 15.	640	Geringe Trübung. Im Sediment reichlich Epithelien, keine Cylinder.	10 h. 0,03 g Cantharidin unter die Brusthaut an verschiedenen Stellen.
„ 16.	570	Geringe Trübung.	Die Injectionsstellen eitern. Der Igel hat nichts gefressen.
„ 17.	578	Geringer flockiger Niederschlag. Cylinder nicht mit Sicherheit nachzuweisen.	Frisst wenig, liegt auf der Seite, schlaff, reagirt kaum auf Berührung.
Mittags todt.			

Section:[1]) Die ganze Brust- und Bauchgegend zeigt unter der Haut ein blutig infiltrirtes, sulzig sich anfühlendes Gewebe. An den Einstichstellen Eiterungen. Lungen: Im rechten Unterlappen stecknadelkopfgrosse Blutungen, ein Theil atelektatisch, linker Oberlappen emphysematös gebläht. Darm- und Magenschleimhaut zeigen zahlreiche, kleine Blutungen. Darmgefässe mässig injicirt, desgleichen Schleimhaut der Harnblase. — Nieren blass.

Die mikroskopische Untersuchung der frischen und der in Sublimat gehärteten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Nieren ergab Folgendes: Kerne der gewundenen Harnkanälchen färben sich zum Theil weniger gut. Protoplasma theilweise körnig getrübt. Die Zellen haben ihre Conturen im Allgemeinen bewahrt, nur vereinzelt ist die Grenze gegen das Lumen nicht ganz scharf. In solchen Kanälchen finden sich dann zuweilen losgelöste, theils schollige, theils körnige Massen. Die Glomeruli sind ziemlich prall gefüllt. Das Epithel der Glomeruli und der Kapseln zeigt keine Veränderungen. Exsudat im Kapselraum ist nicht vorhanden. Marksubstanz normal.

Resumé: Dem Igel wurden in 24 Stunden in 2 Dosen 0,05 g Cantharidin injicirt. Er starb 2 Tage nach der letzten Einspritzung. Die Wirkung auf die Nieren war eine geringe. Eine mässige parenchymatöse Nephritis bildete sich aus. Ob diese und der Tod auf die Cantharidinwirkung zu schieben ist, oder ob von der verletzten Haut aus eine Infection stattgefunden hat, welcher das Thier erlag, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Die Resorption des Cantharidins scheint in diesem Versuche nicht sehr günstig gewesen zu sein; denn aus der 24stündigen Harnmenge nach der Injection von 0,03 g konnten nur 0,007 g Cantharidin gewonnen werden.

1) Anm.: Bei der Beurtheilung der pathologisch-anatomischen Verhältnisse hatte ich mich vielfach des Raths meines Collegen Dr. M. Askanazy zu erfreuen. Ich spreche ihm dafür an dieser Stelle meinen Dank aus.

Versuch III. Weiblicher Igel.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Juni 18.	614	Minimale Trübung bei der Kochprobe.	10 h. 0,05 g unter eine Stelle der Rückenhaut auf einmal injicirt. Der Igel läuft nach der Injection, offenbar vor Schmerz, unruhig im Käfig umher, frisst wenig.
„ 19.	620	Trübung wie vor der Injection.	Munter, frisst.
„ 20.	650	Minimale Trübung.	
„ 21.	683	„ „	Injectionsstelle zeigt äusserlich keine Veränderung.
„ 22.	676	„ „	Nachm. $4^1/_2$ h.: Zum Zwecke einer intravenösen Injection eine Jugularis freigelegt. Die Einführung der Kanüle misslang zunächst, sodass 0,01 g in das perivasculäre Bindegewebe injicirt wurden. Dann gelang die Einführung und 0,01 g wurden intravenös injicirt. Igel liegt Abends ruhig im Käfig.
„ 23.	678	Schwacher flockiger Niederschlag. Im Sediment viel Tripelphosphat, Bakterien, vereinzelte Leukocyten, wenige rothe Blutkörperchen (von der Wunde?), zahlreiche Epithelien. Cylinder nicht gefunden. Abends: minimale Trübung.	Frisst gegen Abend tüchtig.
„ 24.	695	Minimale Opalescenz.	Die Wundränder sehen gut aus. Die Haut an der Operationsstelle ist aber vorgebaucht, als ob sich ein Abscess gebildet hätte.
„ 25.	690	Geringe Trübung.	
„ 26.	683	Minimale Trübung.	
„ 27.	685	„ „	
„ 28.	656	Geringe Trübung.	An der Injectionsstelle am Rücken eine deutliche Schwellung bemerklich.
„ 29.	668	Geringe Trübung.	Frisst wenig.
„ 30.	603	Starker Niederschlag enthält massenhaft Eiter, keine Cylinder.	Am Rücken ist ein grosser Abscess aufgebrochen, die Stacheln sind theils ausgefallen, theils leicht ausziehbar.
Juli 1.	640	Geringe Trübung.	Frisst wieder tüchtig.
„ 2.	632	Beträchtlicher Niederschlag. Verunreinigung mit nekrotischen Gewebsstücken und Eiter.	Auch an der Operationsstelle am Halse ist ein tiefgehender Abscess aufgebrochen.
„ 3.	600	Geringe Trübung.	Fresslust gering.
„ 4.	603	„ „	Frisst etwas.
„ 5.	639	Minimale Trübung.	Frisst wenig.
„ 6.	610	„ „	Liegt schlaff, reagirt wenig.
„ 7.	595	„ „	Sehr matt, liegt mit weggestreckten Beinen auf der Seite, rollt sich auch auf Berührung nicht zusammen.

Nachmittag $6^1/_2$ h. mit Chloroform getödtet.

Section: In der ganzen ventralen Halsgegend ist die Epidermis abgestossen, es liegt theils granulirende Wundfläche, theils eingetrockneter Eiter vor. Eine Abscesshöhle erstreckt sich bis auf die Fascie über der Trachea. Von der Injectionsstelle am Rücken aus geht, durch eine etwa fingerdicke Oeffnung zugänglich, eine Abscesshöhle, die theils mit eingetrocknetem, theils mit zähflüssigem Eiter erfüllt und von einer derben Membran begrenzt ist, in die Tiefe bis auf das Periost der drei untersten Rippen. Die Intercostalmusculatur ist theilweise in die Eiterung mit einbezogen. Caudalwärts erstreckt sich die Abscesshöhle am rechten Oberschenkel hinab bis zum Kniegelenk. — Lungen: hellrosa, ohne Befund, Herz schlaff. Milz stark vergrössert, Gewicht 10 g, blauroth, auf der Schnittfläche stark geschwollene Follikel von mehr als Stecknadelkopfgrösse. Nieren blutleer, namentlich die Marksubstanz auffallend blass, die Aussenfläche an einigen Stellen etwas gefleckt. Leber braunroth, ziemlich blutreich. Magen und Darm blass, Schleimhaut ohne Blutungen.

Mikroskopisch zeigte die Niere die gleichen Veränderungen wie in Versuch II, aber in etwas höherem Grade, namentlich mehr schollige und granulirte Massen in den gewundenen Kanälchen, zum Theil in Form granulirter Cylinder.

Harnuntersuchung: Aus dem Harn der beiden ersten Tage konnten 0,015 g Cantharidin isolirt werden, am 3. Tage fanden sich nur noch Spuren. Solche Spuren fanden sich auch noch in den letzten Tagen vor dem Tode.

Resumé: Die einmalige subcutane Injection von 0,05 g hatte, abgesehen von der starken localen Wirkung, zunächst keinen bedeutenden Einfluss auf das Befinden des Thieres. Während der folgenden Tage erfolgte sogar erhebliche Gewichtszunahme. Eine starke Nierenerkrankung trat auch nach der zweiten Injection von 0,02 g, welche halb in die Jugularvene, halb in das Bindegewebe injicirt waren, nicht auf. Der Tod scheint hier weniger Folge der directen Cantharidinwirkung als der tiefgreifenden Abscesse und einer Infection von der Haut aus gewesen zu sein. Dafür spricht auch das Verhalten der Milz, aus welcher reichlich Kokken abgeimpft werden konnten. Die Resorption war auch in diesem Falle eine unvollständige, wie bei den ausgedehnten localen Veränderungen leicht erklärlich ist. In dem Inhalt der Abscesshöhle konnte nach dem Tode Cantharidin nicht mehr nachgewiesen werden.

Versuch IV. Weiblicher Igel vom Anfangsgewicht 683 g.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Juni 28.	670	Minimale Trübung bei der Kochprobe.	$9^1/_2$ h. Vorm.: 0,1 g Cantharidin in mehreren Portionen unter die Brusthaut injicirt. — Frisst fast nichts.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Juni 29.	640	Minimale Trübung (22 ccm).	Frisst wieder, Haut an den Injectionsstellen nekrotisch.
„ 30.	663	Nur 10 ccm. Flockiger Niederschlag. Viel rothe Blutkörperchen und Leukocyten, keine Cylinder nachweisbar	An den Injectionsstellen geringe Eiterung. Frisst nicht, liegt matt.
Juli 1.	617	Wenige Tropfen mit starkem Eiweissniederschlag.	Status idem.
„ 2.	todt gefunden.		—

Section: An einer Injectionsstelle zeigt die Brusthaut rechts vom Manubrium sterni einen Hautdefect von der Grösse eines Zehnpfennigstücks, an den Rändern Schorfbildung, darunter blutig infiltrirtes Gewebe in der Ausdehnung einer Kirsche. In den Pleurahöhlen etwas hämorrhagische Flüssigkeit, die linke Lunge theilweise mit dem Zwerchfell verwachsen. Beide Lungen blutreich, namentlich in den Unterlappen mehrere Blutungen bis zur Grösse einer Erbse. Herz schlaff. Milz braunroth, schlaff. Leber blutreich, namentlich die Mitte der Acini. Nieren gefleckt, weich; Marksubstanz blutreich, Rinde auch auf dem Schnitt gefleckt, trübe. Nebenniere sehr blutreich. Magenschleimhaut etwas hyperämisch, leicht geschwollen. Im Duodenum Pseudomelanose, sonst Darmschleimhaut normal. Blasenschleimhaut zeigt eine stecknadelkopfgrosse Blutung. Schleimhaut der Gallenblase normal. Aus dem Uterus entleert sich beim Aufschneiden eine bröcklige, blutige Masse, anscheinend Reste eines Fötus.

Mikroskopisch zeigt die Niere frisch starke, körnige Trübung und leichte Verfettung (kleinste Fetttröpfchen). Die Glomeruli sind prall gefüllt. Ausgebildete Cylinder nicht gefunden. Am gehärteten Material zeigt sich erst die ganze Schwere der Zerstörung: In den gewundenen Kanälchen überall ausgedehnte Epithelnekrosen, zum Theil ausgebildete Verkalkungen. Die Epithelien haben grösstentheils ihre Begrenzung gegen das Lumen verloren, sind auch vielfach von den Wandungen abgedrängt. Mitunter liegt die ganze Epithelbekleidung zusammenhängend im Innern des Kanallumens, wobei zuweilen die Kerne der Epithelien noch erhalten sind. Manchmal sieht man nur eine kernlose, körnig zerfallene, schollige Substanz im Innern des Lumens. Glomeruli prall gefüllt. Kapselräume zumeist mit körnigem Exsudat erfüllt. In den geraden Harnkanälchen gehen die Veränderungen nicht so weit wie in den gewundenen, aber auch hier haben sich von dem Epithel aus Protoplasmastücke nach dem Innern losgelöst. Um die kleinen Arterien finden sich mehrfach Leukocytenanhäufungen.

Untersuchung der Ausscheidungen auf Cantharidin: Aus dem Harn des ersten Tages nach der Injection wurden im Ganzen isolirt: 0,02 g; aus dem weiteren bis zum Tode entleerten Harn 0,012 g.

In dem während des ganzen Versuchs entleerten Kothe und dem aus der Leiche ausgestrichenen Darminhalt wurden 0,005 g Cantharidin gefunden.

Resumé: Nach der einmaligen Injection von 0,1 g Cantharidin starb das Thier offenbar an der directen Wirkung des Giftes unter

den gleichen typischen Erscheinungen, welche die giftempfindlichen Thiere zeigen, wenn man ihnen eine Dosis injicirt, welche nach einigen Tagen zum Tode führt.

Die gesammten Versuche mit subcutaner Einverleibung des Cantharidins lehren das Folgende:

Der Igel besitzt eine weitgehende Resistenz gegenüber dem Cantharidin. Auf mehrere Tage vertheilt, bleiben 0,143 g ohne Wirkung auf die Nieren und das Allgemeinbefinden. Einmalige Dosen von 0,03—0,05 g rufen bereits eine geringe Nierenschädigung hervor, eine Injection von 0,1 g wirkt nach einigen Tagen tödtlich unter schwerer Verletzung der Nieren. Nach den angeführten mittleren Dosen kann der Tod erfolgen, wobei wahrscheinlich Infectionen von der verletzten Haut aus und Abscessbildungen als wesentliche Ursache mitspielen (vgl. das Verhalten gegenüber diesen Dosen bei anderer Application weiter unten!). Die Resorption von der Haut aus ist eine ziemlich langsame. Bei grossen Dosen wird das Gift nicht nur durch die Nieren, sondern auch in den Darm ausgeschieden. Die im Harn nachweisbare Menge ist verhältnissmässig klein, wenn mittlere oder grosse Dosen injicirt werden.

b. Versuche mit intravenöser Injection.

Die Unsicherheit über die eben aufgeworfene Frage, ob in den Versuchen II und III der Tod nur Folge der Cantharidinwirkung sei, oder ob Eiterung und Infection dabei eine Rolle spielten, liess sich beheben, wenn unter möglichster Asepsis solche mittlere Dosen direct in die Blutbahn injicirt wurden. Nachdem ich mich in dem Versuch III davon überzeugt hatte, dass die Technik keine allzu grossen Schwierigkeiten hatte, und dass 0,01 g keine erheblichen Wirkungen ausübte, wurden an intacten Igeln noch eine Injection von 0,02 und eine von 0,045 g vorgenommen.

Versuch V. Männlicher Igel vom Anfangsgewicht 720 g.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Juli 11.	760	Minimale Trübung bei der Kochprobe.	10 h. In die rechte Jugularis 0,02 g Cantharidin injicirt.
	—	11 h. Nach der Injection entleerter Harn zeigt ebenso minimale Trübung.	Das Thier ist unmittelbar nach der Operation munter und frisst tüchtig.
„ 12.	793	Minimale Trübung. Sediment nur wenig Epithelien.	Wunde reactionslos.
„ 13.	783	Bleibt beim Kochen klar.	—
„ 14.	790	Minimale Trübung.	—
„ 16.	825	„ „	Wunde nahezu verheilt.
„ 17.	835	„ „	Der Igel wurde weiter zu Versuch VII benutzt (s. u.).

Untersuchung der Secrete auf Cantharidin: Aus der 24 stündigen Harnmenge wurden 0,014 g Cantharidin isolirt, d. h. 70 Proc. der injicirten Menge. Da im Controlversuche 78 Proc. erhalten wurden und ein Theil des Harns bei der unvollkommenen Art des Aufsammelns verloren gehen muss, so darf man annehmen, dass das einverleibte Cantharidin vollständig oder nahezu vollständig durch die Nieren ausgeschieden wurde. Der aus dem Koth des Igels erhaltene Auszug gab nicht die physiologische Reaction des Cantharidins.

Resumé: Eine intravenöse Injection von 0,02 g Cantharidin blieb ohne jede Einwirkung auf das Allgemeinbefinden wie auf die Nieren. Die Substanz wurde nahezu vollständig durch die Nieren unverändert ausgeschieden.

Versuch VI. Igel.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Aug. 16.	852	Minimale Trübung bei der Kochprobe; 40 ccm, spec. Gewicht 1050.	—
„ 17.	908	Minimale Opalescenz. 12½ h. waren 20 ccm stark alkalischen Urins entleert. Beim Kochen flockiger Niederschlag. Starkes Sediment: Hauptsächlich Tripelphosphat, wenig Organisirtes. Epithelien, wenig Leukocyten, kaum rothe Blutkörperchen. Ganz vereinzelt hyaline Cylinder mit Fetttröpfchen. (In 2 Präparaten 3 Cylinder gefunden.) Nachm. 5 h.: 6 ccm Harn: flockiger Niederschlag, Reaction alkalisch.	10¼ h.: In die rechte Jugularis 0,045 g Cantharadin injicirt. Das Thier ist nach der Injection ziemlich munter, frisst aber wenig.
Aug. 18.	860	45 ccm. Alkalisch (vielleicht in Folge Zersetzung). Flockiger Niederschlag. Sediment wie am 17. Spec. Gewicht 1046. Kein Zucker.	Frisst wenig.
„ 19.	835	10 ccm. Geringe Trübung beim Kochen. Keine Cylinder.	Frisst wenig.
„ 20.	835	17 ccm. Geringe Trübung. Keine Cylinder.	Frisst wieder tüchtig.
„ 21.	913	17 ccm. Minimale Opalescenz.	—
„ 22.	898	50 ccm. Spec. Gew. 1047. Geringe Trübung.	—
„ 23.	883	30 ccm. Spec. Gew. 1050. Geringe Trübung.	—
„ 24.	871	Geringe Trübung.	—
„ 27.	858	„ „ Keine Cylinder.	—
„ 31.	928	Geringe Trübung.	—

Untersuchung auf Cantharidin in Harn und Koth: Aus dem Urin der ersten 24 Stunden wurden 0,028 g Cantharidin erhalten, d. h. 62 Proc.

der eingeführten Menge. In dem Urin der drei folgenden Tage war kein Cantharidin nachweisbar, ebensowenig im Koth der ersten 3 Tage.

Resumé: Eine Dosis von 0,045 g entfaltet bei intravenöser Application eine zweifellose Giftwirkung: Störung des Allgemeinbefindens, Gewichtsabnahme und eine unmittelbar einsetzende Nephritis, die sich schnell bessert, möglicherweise aber doch eine dauernde Nierenschädigung zur Folge hat. Erst eine über Monate ausgedehnte, weitere Beobachtung des Versuchsthieres kann hierüber sicher entscheiden. Beachtenswerth ist die stark alkalische Reaction des Harns während der Cantharidinausscheidung, die ich auch gelegentlich bei Hunden beobachten konnte. Der Verminderung der Harnmenge an den der Injection folgenden Tagen möchte ich kein zu grosses Gewicht beilegen. Sie ist wohl zum guten Theil der geringeren Nahrungs- und Wasseraufnahme zuzuschreiben. Ueberhaupt sind die Urinmengen bei den Versuchsthieren so stark wechselnd, dass ich zumeist von einer Notirung in den Protokollen Abstand nahm. Die von Lewin beobachtete Harnvermehrung, welche er als Cantharidinwirkung auffasst, habe ich gelegentlich auch beobachten können, wie auch in diesem Versuche, wo die 24stündige Menge vor der Injection 40 ccm, am Injectionstage 71 ccm beträgt. Ob dieselbe aber sichere Cantharidinwirkung ist, scheint mir zweifelhaft. Die Ausscheidung des Cantharidins erfolgte auch hier, trotzdem eine Nierenschädigung zu constatiren war, ausschliesslich durch den Harn und spätestens innerhalb 24 Stunden.

Die beiden Versuche zeigen zunächst die hohe Resistenz des Igels auch gegenüber mittleren Dosen von Cantharidin. Sie bestärken deshalb die auch auf andere Gründe gestützte Annahme, dass die tödtliche Wirkung dieser Dosen bei Einspritzung unter die Haut keine unmittelbare Cantharidinwirkung ist. Ob die Wirkung des Giftes vom Blute aus überhaupt eine geringere ist als nach subcutaner Injection — etwa in Folge schnellerer Elimination aus dem Körper — lässt sich eben wegen der Complicationen bei der subcutanen Einverleibung vorerst nicht entscheiden.

c. Versuche, in welchen Cantharidin per os einverleibt wurde.

Eine Untersuchung erforderte schliesslich noch die Frage, wie sich die Resorption des Cantharidins verhielte, wenn es auf dem natürlichsten Wege, mit der Nahrung, zugeführt wurde.

Zu diesem Zwecke wurden jedesmal einige Cubikcentimeter der Lösung von cantharidinsaurem Natron vorsichtig auf gehacktes Fleisch aufgetropft, so dass dieselbe vollständig vom Fleisch eingesogen

wurde. Das so präparirte Fleisch wurde, mit Ausnahme einer Portion (vgl. Protokoll VIII vom 11. August 1900), stets vollständig anstandslos verzehrt.

Versuch VII. Derselbe Igel wie im V. Versuch.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Juli 17.	835	Minimale Trübung bei der Kochprobe.	—
„ 18.	836	Ebenso. Abends ebenso	10 h. Vorm. 0,01 g mit dem Fleich verzehrt; Nachm. 0,02 g mit dem Fleisch verzehrt. Kein Durchfall, kein Erbrechen.
„ 19.	830	Starke Trübung, bei längerem Stehen schwacher, flockiger Niederschlag.	Erhält im Ganzen 0,04 g in mehreren Portionen. Frisst tüchtig, fester Koth entleert.
„ 20.	873	Ebenso.	Erhält im Ganzen 0,03 g.
„ 21.	865	„	—
„ 22.	897	„	—
„ 23.	878	Geringer flockiger Niederschlag.	—

Das Gewicht hielt sich bis zum 31. August ziemlich constant. Der Eiweissniederschlag wurde allmählich etwas beträchtlicher. Es liessen sich bei wiederholten Untersuchungen auch vereinzelt granulirte Cylinder nachweisen.

Cantharidinnachweis im Harn und Koth: Die Extraction des Harns von den 3 Fütterungstagen ergab 0,043 g, von den beiden folgenden Tagen 0,007 g, d. h. im Ganzen 50 Proc. Aus dem Kothe konnten nur einige wenige Kryställchen isolirt werden.

Resumé: *Wie nach intravenöser Injection mittlerer Dosen, so tritt auch hier unmittelbar eine Nierenschädigung auf, die aber ohne Besserung chronisch wird. Die Resorption ist eine bessere als von der Haut aus, die Ausscheidung erfolgt — wahrscheinlich der Resorption entsprechend — erst im Laufe einiger Tage.*

Da das Versuchsthier schon einmal benutzt war, wurden die Resultate noch durch einen zweiten Versuch an einem intacten Thier bestätigt.

Versuch VIII. Igel.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Aug. 7.	660	Geringe Trübung bei der Kochprobe.	—
„ 8.	658	ebenso.	0,03 g Cantharidin mit dem Futter.
„ 9.	647	„	0,04 g Cantharidin mit dem Futter. Fester Koth entleert.

Datum	Gewicht in g	Urin:	Bemerkungen
Aug. 10.	651	Trübung, die beim Stehen Flocken absetzt, keine Cylinder im Sediment.	0,03 g Cantharidin mit dem Futter. Fester Koth entleert. Am Tage nichts gefressen. Am nächsten Morgen zeigte sich, dass der Igel die Schale mit dem Futter umgeworfen hatte, so dass nicht zu bestimmen ist, wieviel von dem Cantharidin aufgenommen war.
= 11.	618	Ebenso.	Frisst wieder.
= 12.	658	Leichter flockiger Niederschlag, keine Cylinder nachweisbar.	—
= 13.	650	Ebenso.	—

Das Gewicht sank bis zum 20. allmählich auf 595 g ab und stieg bis zum 31. wieder auf 695 g an. Der Harnbefund blieb stets ungefähr gleich, Ende des Monats zeigte der Harn nur noch Trübung, keinen flockigen Niederschlag mehr: Cylinder konnten niemals nachgewiesen werden.

Untersuchung auf Cantharidin: Verwendet wurde nur der Harn vom 1. und 2. Versuchstage. Aus demselben wurden 0,04 g Cantharidin wieder gewonnen, d. h. 57 Proc. Wieviel durch den Urin später ausgeschieden wurde, konnte wegen der Unsicherheit der Resultate des 3. Tages nicht bestimmt werden. Im Kothe fanden sich 2—3 mg.

Resumé: Vollständige Bestätigung des vorigen Versuchs.

Besprechung der Resultate.

Aus allen Versuchen geht deutlich die hohe Resistenz des Igels gegenüber dem Gifte hervor. Versucht man sich auf Grund der bestehenden Daten eine Vorstellung von dem Grade der Resistenz zu machen, so lassen sich ungefähr folgende Zahlen angeben. Die tödtliche Dosis für den Menschen ist mit Sicherheit nicht festgestellt. Die meisten Autoren nehmen sie zu etwa 0,03 g an. Nach den Erfahrungen, die bei der Liebreich'schen Behandlung der Tuberculose mit cantharidinsaurem Kali gemacht sind, rufen 0,0002 g häufig bereits Albuminurie hervor. Ein Kaninchen von etwa 2 kg Gewicht stirbt, wie ich mich überzeugt habe, nach Injection von 0,002 g nach einigen Tagen, 0,0001 g bewirken eine erhebliche Nephritis. Ein Igel von 700 g zeigt nach intravenöser Injection von 0,02 g keine Nierenstörung, die tödtliche Dosis liegt etwa bei 0,1 g.

1 g Cantharidin ist demnach eine krankmachende Dosis für 350000 kg Mensch, für 20000 kg Kaninchen, für weniger als 35 kg Igel. Es ist die tödtliche Dosis für 20000 kg Mensch, 500 kg Kaninchen, 7 kg Igel.

Dass bei subcutaner Injection die tödtliche Dosis für den Igel in mehreren Versuchen tiefer liegt, ist mit grösster Wahrscheinlichkeit auf Nebenumstände zurückzuführen, wie sowohl die Versuche bei directer Einführung in die Blutbahn als die Fütterungsversuche zeigen.

Von besonderem Interesse erscheint mir die hohe Widerstandsfähigkeit des Organs, dessen Erkrankung bei allen anderen Thieren zuerst die Giftwirkung des Cantharidins anzeigt: der Niere. Und doch passirt nach den quantitativen Bestimmungen die ganze oder fast die ganze Menge des einverleibten Giftes dieselben unverändert, d. h. natürlich in Form eines cantharadinsauren Salzes. Eine Entgiftung auf chemischem Wege findet also nicht statt.

Diese Befunde mussten die Frage nahe legen, ob die Niere des Igels auch gegen andere „Nierengifte“ besonders unempfindlich sei, um so mehr, als die Haut des Igels sich keineswegs besonders resistent gegen die Entzündung erregende Wirkung des Cantharidins erwiesen hatte.

Ein zur Beantwortung dieser Frage angestellter Versuch zeigte, dass die gleiche Dosis chromsaures Kali, welche ein Kaninchen tödtet (auf das Körpergewicht berechnet), auch für den Igel letal ist, und dass die Nieren dabei die gleichen Veränderungen zeigen, wie sie Kabierske[1]) für die Kaninchenniere beschrieben hat. Die Resistenz dem Cantharidin gegenüber scheint also eine specifische zu sein. Grosse Dosen des Giftes rufen ja auch schlimme Verwüstungen in dem resistenten Organe hervor.

Die eigenthümlichen Wirkungen, welche mittlere Dosen des Cantharidins auf die Nieren des Igels ausüben, die allmähliche Ausbildung einer chronischen Nephritis nach einmaliger, höchstens zwei- bis dreimaliger Einverleibung des Giftes habe ich vorerst nur registriren können. Die Igel, bei welchem sich solche Folgezustände eingestellt haben, bleiben weiter unter sorgfältiger Beobachtung, und ich hoffe später berichten zu können, ob allmählich die Symptome der Nephritis verschwinden oder ob die Thiere unter schweren anatomischen Veränderungen der Niere zu Grunde gehen. Das Verfolgen ihrer Schicksale wird um so interessanter sein, als das Auftreten einer chronischen Nephritis nach einer vorübergehenden Latenzzeit im Gefolge einer Intoxication an Vorgänge aus der menschlichen Pathologie erinnert.

1) Kabierske, Die Chromniere. Inaug.-Diss. Breslau 1880.

Königsberg, 6. September 1900.



VIII.

Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin.

Ueber Synthesen im Thierkörper (2. Mittheilung).

Von

Dr. med. **Herm. Hildebrandt.**

II. Verbindungen der Kamphergruppe.

1. Sabinol, der Terpenalkohol des Oleum Sabinae.

Unlängst ist durch Untersuchungen von E. Fromm[1]) in Freiburg i. B. festgestellt worden, dass in den bei fractionirter Destillation des Sadebaumöls von ca. 195° bis etwa 235° übergehenden Antheilen (Estern) der Essigester eines Alkohols $C_{10}H_{15}OH$ enthalten ist; durch sorgfältiges und oft wiederholtes Fractioniren gelang es Fromm, jenen Ester rein darzustellen; er siedet zwischen 222 und 224°.

Durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge wird der Ester leicht in Kaliumacetat und den „Sabinol" genannten Alkohol zerlegt. Zur Darstellung grösserer Mengen Sabinol verfährt man nach Fromm so, dass man das Sadebaumöl selbst mit alkoholischer Kalilauge unter Rückfluss 20 Minuten lang erhitzt und das Verseifungsproduct mit Wasserdampf destillirt. Das auf dem Destillate schwimmende Oel wird abgehoben und fractionirt. Das reine Sabinol siedet bei 208° und stellt ein farbloses Oel von angenehmem, aber schwachem Geruche dar.

Da nach den Untersuchungen von Fromm Sadebaumöl etwa die Hälfte seines Gewichts an Sabinol enthält — die übrigen Bestandtheile sind im Wesentlichen Terpene, unter 195° destillirend und von den über 235° siedenden neben Harzen auch Cadinen — und somit als der Hauptbestandtheil des Oeles aufzufassen sein dürfte, so bin ich gern der Aufforderung des Entdeckers gefolgt, das Product einer pharmakologischen Untersuchung zu unterziehen.

---

1) E. Fromm, Berl. Ber. Bd. XXI. S. 2025 und Bd. XXXIII. S. 1191 ff.



Giebt man mittelgrossen Kaninchen 2—3 ccm Sabinol ein, so sind keinerlei besondere Symptome zu beobachten; grössere Dosen, mindestens 5 ccm, rufen einen deutlichen Betäubungszustand hervor, der jedoch nicht bald nach der Eingabe eintritt, sondern frühestens 1/2 Stunde nachher. Das Thier nimmt die Seitenlage ein, beim Versuche es aufzurichten, fällt es sofort in die vorher eingenommene Lage zurück. Die Athmung ist verlangsamt. Nach derartigen grossen Dosen hält die Betäubung meist stundenlang an. Allmählich erholten sich die Thiere, wurden aber am nächsten oder nächstfolgenden Tage todt gefunden. Bei einzelnen endigte das Betäubungsstadium direct mit dem Tode. Bei der Section fand ich in der Magenschleimhaut mehrere punktförmige Blutungen von chokoladenbrauner Farbe; die Schleimhaut des Dünndarms in seiner ganzen Ausdehnung war injicirt, auch einzelne Blutungen und Schwellung der Payer'schen Plaques waren zu constatiren; die Gefässe der Unterleibsorgane zeigten auffallend starke Füllung. Im untersten Theil des Darmes fand sich ungeformter Inhalt, der in einzelnen Fällen sogar flüssig war, was den intra vitam nicht selten zu beobachtenden Durchfällen entsprach. Die Nieren zeigten das Bild der Stauung. Den gleichen Sectionsbefund erhob ich bei Thieren, welche fortgesetzt kleine Dosen (2—3 ccm) Sabinol erhielten.

Hunde erbrachen stets, wenn ihnen etwa 5 ccm Sabinol in Gelatinekapseln eingegeben wurde. Bei einem grossen Hunde, welcher zweimal je 3 ccm Sabinol pro die erhalten hatte und nicht erbrach, beobachtete ich am nächsten Tage, dass der Harn blutig gefärbt war. Ebenso verhielt sich der der Blase entnommene und zeigte bei saurer Reaction im Spectroskop die Streifen des OHb, daneben im Roth das Säureband des Met-Hb. Unter dem Mikroskop sah ich zahlreiche rothe und weisse Blutkörperchen. Es handelt sich demnach um eine Nierenblutung im Verein mit einer Zersetzung des Blutes, die mit Rücksicht auf die Acidität des Harns als im Blute zu Stande gekommen betrachtet werden muss.

Eine junge Katze, der ich subcutan 3 ccm Sabinol injicirte, zeigte in den folgenden Stunden Verminderung ihrer sonstigen Lebhaftigkeit; ihr lautes, wohl auf den localen Reiz der Flüssigkeit zurückzuführendes Schreien verstummte nach einigen Stunden und bald stellte sich mehr und mehr zunehmender Stupor ein. Der gegen Abend gelassene Harn zeigte noch keinerlei blutige Beimengungen; es wurden nunmehr noch 3 ccm Sabinol subcutan injicirt; am folgenden Morgen wurde das Thier todt gefunden. Die Harnblase enthielt röthlich gefärbten Harn, der Hb und Met-Hb enthielt; auch

erwies er sich als eiweisshaltig. Der Harn roch deutlich nach Sabinol. Beim Kochen des Harnes mit SO_4H_2 trat ein weiterer etwas anderer Geruch auf, und die Flüssigkeit hatte die Eigenschaft, Fehling'sche Lösung zu reduciren. Die Nieren zeigten das Bild der Reizung.

Mehrmals hatte ich Gelegenheit, Sabinol an trächtige Kaninchen zu verfüttern; trotz der verhältnissmässig grossen Dosen war eine abortive Wirkung nicht zu constatiren. In einem Falle warf das Kaninchen 2 Tage nach Einverleibung von 4 ccm des Essigesters des Sabinol; die jungen Thiere waren von normaler Grösse, es dürfte hier ein zufälliges Zusammentreffen vorliegen.

Ich wollte Letzteres nicht unerwähnt lassen, weil Sabina beim Publikum als Abortmittel gilt; der oben mitgetheilte Sectionsbefund von mit Sabinol vergifteten Thieren deutet darauf hin, dass die dem Sabinol eigenen toxischen Eigenschaften wohl im Stande sind, in noch grösseren Dosen abortive Wirkungen hervorzubringen.

Zu meinen Versuchen, welche das Schicksal des Sabinol im Organismus des Warmblüters im Auge hatten, habe ich mich wegen der brechenerregenden Wirkung auf Kaninchen beschränkt, jedoch hier keine grösseren Dosen als 3 ccm bei mittelgrossen Thieren gegeben, da ich Durchfälle vermeiden wollte.

Der von den Thieren gelassene Harn zeigte einen schwachen aromatischen Geruch und war vollständig klar. Die Polarisation, welche nach Behandlung mit neutraler Bleiacetatlösung ausgeführt wurde, ergab deutliche Linksdrehung. Beim Kochen des mit Mineralsäure versetzten Harnes wurde der Geruch ein anderer und intensiver; nach längerem Kochen hat der Harn die Fähigkeit, Fehling-sche Lösung zu reduciren. Es war hiernach wahrscheinlich, dass es sich um eine Paarung mit Glykuronsäure handelte. Um den Alkohol wieder zu gewinnen, habe ich den mit 10 procent. HCl versetzten Harn mit Wasserdampf destillirt. Während in den ersten Minuten das Destillat klar überging, schieden sich sehr bald an der Oberfläche ölige Massen ab, die einen eigenartigen Geruch hatten, sich darin aber von dem ursprünglichen Sabinolgeruch unterschieden. Im übrigen gelang es leicht, das an der Oberfläche des Destillates abgeschiedene, nahezu farblose Oel abzuheben. Das noch stark riechende Destillat wurde mit Benzol geschüttelt, welches bald eine gelbliche Farbe annahm, indem es der Flüssigkeit das darin noch suspendirte Oel entzog. Es wurde im Scheidetrichter von der übrigen Flüssigkeit getrennt, vom Wasser vollständig befreit und filtrirt. Nach Abdestilliren des Benzols hinterblieb ein Oel, welches dem

Geruche nach dem durch Abheben gewonnenen entsprach, aber zweifellos nicht so rein wie dieses war.

Es interessirte mich zunächst zu ermitteln, ob das übergangene Product verunreinigtes Sabinol sei oder etwas anderes darstelle; zur Entscheidung bot sich ein einfacher Weg in der durch E. Fromm ermittelten Thatsache, dass es gelingt, Sabinol durch Behandeln mit neutraler, gesättigter, kalter Kaliumpermanganatlösung zu oxydiren. Hierdurch wird der Alkohol unter geeigneten Bedingungen quantitativ in eine Säure $C_9H_{14}O_4$ übergeführt, welche aus Wasser umkrystallisirt, den Schmelzpunkt 141° zeigt, und sich als identisch mit der α-Tanacetogendicarbonsäure von Semmler erweist. Nachdem ich mich durch eigene Versuche überzeugt hatte, dass die Ueberführung von Sabinol in die Säure keine Schwierigkeiten hat, habe ich das von mir erhaltene Spaltungsproduct in analoger Weise nach dem Verfahren von Fromm zu oxydiren versucht. Auf Zusatz von Kaliumpermanganat trat allerdings auch Entfärbung der Lösung ein; als diese durch weiteren Zusatz nicht mehr erfolgte, wurde das Oxydationsgemisch mit verdünnter Schwefelsäure abgesäuert, mit Aether geschüttelt und der abgehobene Aether abdestillirt. Das im Rückstande bleibende Oel zeigte keine Neigung zu krystallisiren, was ohne Weiteres der Fall ist, wenn man Sabinol in gleicher Weise behandelt. Auch durch Auskochen des Oeles mit Wasser gelang es mir nicht, Tanacetogendicarbonsäure zu erhalten. Es ist damit nachgewiesen, dass in dem von mir erhaltenen Spaltungsproduct jedenfalls kein Sabinol vorliegt.

Es lag mir daran, die gepaarte Verbindung, welche mit dem Harn ausgeschieden wird, womöglich analysenrein darzustellen. Zu diesem Zwecke bediente ich mich, da auch aus saurem Harn ein spontanes Auskrystallisiren nicht erfolgte, eines bei der Isolirung gepaarter Glykuronsäureverbindungen schon öfters angewandten Verfahrens, nämlich der Fällung mit Bleiacetat. Versetzt man den mit Barythydrat neutralisirten Harn mit neutralem Bleiacetat, bis kein Niederschlag eintritt, filtrirt den mässig reichlichen Niederschlag ab und wäscht ihn mit Wasser, so kann man sich durch den Spaltungsversuch leicht überzeugen, ob er die gepaarte Verbindung enthält. Der Bleiniederschlag wurde demnach durch Kochen mit Mineralsäure zersetzt; das Destillat enthielt an der Oberfläche nur spärliche ölige Tröpfchen. Die Hauptmenge musste demnach dem Bleiniederschlag entgangen sein. Ich habe nun das Filtrat mit basischem Bleiacetat vollständig ausgefällt. Der gesammelte, mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde in Wasser suspendirt und mit SH_2 entbleit.

Die erhaltene Lösung wurde eingedampft und zur Krystallisation aufgestellt; trotz vieler Versuche gelang es mir nicht, die Verbindung, auch nicht in Form ihres K-Salzes, rein zu erhalten. Ich hebe nur hervor, dass die aus dem zweiten Bleiniederschlage erhaltene Lösung deutliche Linksdrehung zeigte und demnach als gepaarte Glykuronsäureverbindung anzusehen ist.

In dieser Beziehung zeigt also der Alkohol „Sabinol“ ein Verhalten, wie es für gewisse andere Alkohole so auch für die tertiären durch die Untersuchungen von Thierfelder und von Mering[1]) ermittelt wurde.

Auch bei Anwendnug des von Külz[2]) zur Isolirung gepaarter Glykuronsäureverbindungen verwandten Verfahrens hatte ich keinen Erfolg: Nach diesem Verfahren schüttelt man den Harn mit einer Mischung von einem Liter Aether, 500 ccm Alkohol, 30 ccm Schwefelsäure (conc. $SO_4H_2 + H_2O$ āā) aus. In der That ging die gesuchte Verbindung in die ätherisch-alkoholische Lösung über. Der nach Abdestilliren des Aethers verbleibende Rückstand wurde zur Entfernung der Schwefelsäure mit Barytwasser versetzt, filtrirt, mit Bleizucker und dann wie oben beschrieben, mit Bleiessig gefällt. Die Verbindung ging in den letzteren Niederschlag; doch gelang auch jetzt nicht ihre Reindarstellung.

Nach Verfütterung des Essigesters des Sabinols $CH_3COOC_{10}H_{15}$, den ich durch sehr häufiges Fractioniren des Sadebaumöles gewann, — eine grössere Menge verdanke ich der Liberalität der Firma Schimmel und Co. in Leipzig —, wurde von Kaninchen ein Harn entleert, der ähnlich dem nach Sabinoleingabe gelassenen roch. Da ich zunächst ermitteln wollte, ob etwa der Essigester unverändert in den Harn übergegangen sei, habe ich den Harn mit Kalilauge zwecks Zerlegung gekocht; beim Destilliren mit Wasserdampf ging kein auf dem Destillat schwimmendes Oel über: der Ester konnte somit nicht als solcher im Harn vorhanden sein. Als ich nun nach Ansäuern des Harnes wiederum destillirte, ging in reichlichen Mengen ein Oel über, welches sich abheben liess und seinem Verhalten nach dem durch Verfütterung von Sabinol erhaltenen entsprach. Es scheint demnach der Ester im Organismus in Sabinol zerlegt zu werden, welches dann weitere Veränderungen und schliesslich Paarung mit Glykuronsäure erfährt.

α-Tanacetogendicarbonsäure passirt nach meinen Untersuchungen den Organismus des Kaninchen sowohl wie des Hundes unverändert;

1) Thierfelder und von Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. IX.
2) Külz, Zeitschr. f. Biologie Bd. XXVII.

durch Ausschütteln des angesäuerten Harnes mit Aether geht sie in diesen über und lässt sich nach Verdunsten desselben aus Wasser umkrystallisiren. Sie ist wenig different; am Frosche habe ich selbst nach Injection von 0,1 g in neutraler Lösung keinerlei Wirkungen gesehen.

Nach Fütterung von Sabinol tritt dieses Oxydationsproduct im Harn nicht auf, wie ich durch besondere Untersuchungen festgestellt habe.

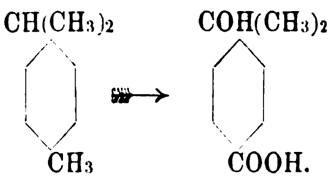
Ich habe mich sodann der weiteren Untersuchung des Spaltungsproductes zugewandt: Die von der Oberfläche des Destillates abgehobene ölige Masse wurde einer fractionirten Destillation unterworfen, die Hauptmenge ging bei 175—180⁰ über. Nachdem ich mehrere Cubikcentimeter dieser Fraction gewonnen hatte, griff ich auf eine gelegentlich der Untersuchung des Spaltungsproductes der nach Eingabe von Thymotin Piperidid (cf. erste Mittheilung, dieses Archiv Bd. XLIV) erzeugten Verbindung gemachte Erfahrung zurück, die wohl eine allgemeine Verwendung verdient, wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob ein gewonnenes Spaltungsproduct wirklich der im Organismus entstandenen Modification entspricht. Als ich einem Kaninchen 5 ccm der erwähnten Fraction innerlich gereicht hatte, war ich erstaunt, nicht mehr die oben erwähnten acuten Wirkungen zu sehen: Als ich nun den nach 2 Tagen entleerten und mit Mineralsäure versetzten Harn mit Wasserdampf destillirte, ging kein Oel in die Vorlage über, sondern in beträchtlicher Menge eine alsbald in schönen Nadeln am Boden des Destillates sich sammelnde Substanz. Die noch im Kolben befindliche Flüssigkeit reducirte nicht.

Dieser Körper wurde durch Filtriren von der Flüssigkeit getrennt, durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol gereinigt und zeigte den Schmelzpunkt 115⁰, seine Lösung reagirte sauer. Es war zunächst daran zu denken, dass es sich um Tanacetogendicarbonsäure handeln könnte: doch hat diese Säure den Schmelzpunkt 141⁰ und ist zudem aus saurer Lösung mit Wasserdampf nach meinen Versuchen nicht flüchtig. Soviel aber ging aus dem Ergebniss hervor, dass das zum zweiten Male verabreichte Spaltungsproduct in keiner Weise mit dem ursprünglichen Sabinol etwas gemein hat. Nun hatte sich in weiteren Untersuchungen von E. Fromm, die er mir privatim mittheilte, ergeben, dass aus Sabinol durch Mineralsäure p-Cymol in Folge von Entziehung eines Moleküls H_2O und Umlagerung entsteht. Da nun nach den Untersuchungen von Ziegler [1])

1) Ziegler, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. I. Vgl. auch Schulz: daselbst Bd. XXIV.



p-Cymol im Organismus in Cuminsäure übergeht, so konnte in der von mir erhaltenen Säure Cuminsäure vermuthet werden. Das ist in der That der Fall. Nach Darreichung eines von Kahlbaum bezogenen p-Cymol habe ich in gleicher Weise durch Destillirung des mit Mineralsäure angesäuerten Harns mit Wasserdampf eine krystallisirte Substanz in der Vorlage sammeln können, die sich mit der von mir nach zweimaliger Darreichung von Sabinol erhaltenen identificiren liess und ebenfalls bei 115° schmolz. Zudem hat E. Fromm aus dem ihm von mir gesandten Fractionsantheil p-Cymol isolirt und dieses durch Oxydation in p-Oxyisopropylbenzoesäure vom Schmelzpunkt 155—156° übergeführt:



Da nach den oben mitgetheilten Versuchen der Ester des Sabinols im Organismus verseift wird und das entstandene Sabinol die eben erörterten Veränderungen durchmacht, so ist es höchstwahrscheinlich, dass man nach Darreichung des Sadebaumöls schliesslich Cuminsäure erhalten kann.

Nun enthält, wie ich Eingangs erwähnte, Sadebaumöl reichliche Mengen Terpene; diese könnten durch Oxydation im Organismus ebenfalls Cymol liefern, entsprechend der Gleichung:

$$C_{10}H_{16} - H_2 = C_{10}H_{14}.$$

Ich habe mich daher auch der Untersuchung der anderen, aus Sadebaumöl durch Fractioniren dargestellten Bestandtheile zugewandt, wobei gleichzeitig darauf geachtet wurde, ob diese Bestandtheile in ihrer Wirkung dem Sabinol ähnliche Eigenschaften haben. Es stand mir eine von E. Fromm dargestellte Terpenfraction (Siedepunkt 161—165), eine Cadinenfraction (Siedepunkt 260—280), endlich die höchstsiedenden Bestandtheile, die mit Wasserdampf nicht mehr flüchtig sind, zur Verfügung. Ausserdem verdanke ich der Firma Schimmel und Co. in Leipzig mehrere nach Verseifung des Sadebaumöles gewonnene Fractionen, eine bei 195° siedende, eine bei 210—215° siedende, eine von 215—235° siedende, endlich eine über 230° siedende. Ich habe alle diese Fractionen für sich an Kaninchen und Hunde verfüttert und bin zu dem Resultat gekommen, dass alle diese Antheile bei weitem keine so erhebliche Schädigung des Organismus bedingen, wie sie durch Sabinol erzeugt wird. Ins-

besondere trat kein Blutharn beim Hunde auf. Nur nach einzelnen Fractionen stellte sich Durchfall beim Hund sowohl wie beim Kaninchen ein. Im Harn der Thiere erschienen nach Darreichung dieser Körper gleichfalls gepaarte Glykuronsäuren, welche ich in der oben angegebenen Weise durch Mineralsäure und Destilliren mit Wasserdampf spaltete. Cuminsäure habe ich weder nach Verabreichung der verschiedenen Fractionen selbst noch ihrer Spaltungsproducte im Destillat nachweisen können. Eine geringe Menge Cuminsäure fand sich nach der Verabreichung des Spaltungsproductes der aus der von 210—215⁰ übergehenden Fraction gewonnenen gepaarten Verbindung, woraus ich nur schliessen kann, dass diese Fraction noch kleine Mengen Sabinol enthielt, dessen Siedepunkt bei 208—209⁰ liegt. Die gleichen negativen Resultate hatte die Verabreichung von Terpentinöl, Thujon, Citral und einigen mir von Schimmel und Co. überlassenen Terpenen, d-Camphen, d-Pinen, d-Limonen, d-Phellandren. Alle diese Körper gehen im Organismus Paarungen mit Glykuronsäure ein, welche sich als unlösliche Bleisalze mittels Bleiessig erhalten lassen. Die Mengen der gepaarten Verbindungen sind aber bei diesen untereinander isomeren Körpern nicht gleich, wie man aus der Menge der Spaltungsproducte der einzelnen Verbindungen ersehen kann. Nach Verabreichung von Camphen und Pinen erhält man durch Destillation des mit Mineralsäure versetzten Harns etwa ein Drittel der eingeführten Menge als Spaltungsproduct wieder, bei Phellandren den 5. Theil, bei Limonen noch nicht den 10. Theil. Je weniger Spaltungsproducte zu erhalten sind, um so grössere Mengen werden durch die Athmung eliminirt, wie man bereits am Geruch der Athmungsluft erkennen kann. Die Untersuchung der — zum Theil krystallinisch — erhaltenen Spaltungsproducte, die jedenfalls etwas anderes sein müssen, als das eingegebene Terpen, ist noch im Gange und gedenke ich gemeinsam mit E. Fromm darüber zu berichten.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass lediglich das Sabinol derartige Eigenschaften hat, dass man es als das toxische Princip des Sadebaumöls ansprechen kann. Den Uebergang in einen aromatischen Kohlenwasserstoff vom Siedepunkt 175 (p-Cymol) durch Einwirkung wasserentziehender Mittel hat Sabinol allerdings mit Campher, Citral und manchen anderen seiner Isomeren gemeinsam. Auffällig ist aber, worauf E. Fromm[1]) hinweist, die Leichtigkeit, mit welcher dieser Uebergang beim Sabinol erfolgt, „schon kurzes

1) E. Fromm, l. c. S. 1198.

Erhitzen mit 10procentiger alkoholischer Salzsäure genügt, um quantitativ Sabinol in den Kohlenwasserstoff überzuführen."

Es ist daher besonders vom Standpunkt des Gerichtsarztes, sowie des gerichtlichen Chemikers von Interesse, dass man nunmehr in der Lage ist, mittels Ueberführung in Cuminsäure das giftige Princip und somit in einem zur Entscheidung vorliegendem Falle die erfolgte Verabreichung des Sadebaumöles nachzuweisen, wenn sonstige Indicien für die erfolgte Vergiftung fehlen.

Ich habe, um die in praktischer Hinsicht erforderlichen Belege zu liefern, einige Versuche mit reinem Sadebaumöl an Kaninchen und Hunden angestellt, die zu dem Ergebniss geführt haben, dass man sowohl aus dem Harn wie aus dem Magendarminhalt mittels der oben mitgetheilten Methoden das toxische Princip nachweisen kann.

Der von einem Hunde nach Eingabe von 5 ccm Sadebaumöl am folgenden Tage gelassene Harn wurde mit Schwefelsäure versetzt und destillirt. Das auf dem Destillate schwimmende Oel wurde abgehoben und einem Kaninchen innerlich eingegeben. Der Tags darauf von diesem Thiere gelassene Harn wurde zunächst am Rückflusskühler nach Zusatz von Schwefelsäure eine halbe Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Flüssigkeit alkalisch gemacht und nunmehr destillirt. Es gehen hierbei die öligen Substanzen über, während die gebildete Cuminsäure als Alkalisalz zurückbleibt. Nunmehr wird nach dem Abkühlen der Kolbenrückstand wiederum sauer gemacht und nochmals destillirt: In der Vorlage sammelt sich Cuminsäure in Krystallen, die abfiltrirt und durch Umkrystallisiren gereinigt werden. Aus ihrer Menge lässt sich ein annähernder Schluss auf die Menge des eingegebenen Sadebaumöles ziehen. Nach speciell angestellten Versuchen geht bereits nach Eingabe von 0,5 g Cymol in reichlicher Menge Cuminsäure in den Harn über.

Jacobson[1]) erhielt durch Verfütterung von 11 g Cymol an einen Hund 4,2 g Cuminursäure, deren Spaltungsproduct er durch Ueberführung in Glykokollkupfer nachwies. Ziegler (l. c. S. 70) giebt an, dass aus 2 pro die einem Hunde gegebenen Gramm Cymol 0,1 g Cuminsäure erhalten werden konnte. Schultz hat bei Gelegenheit seiner Arbeiten über Eukalyptusöl Cymol an Hunde verfüttert und gleichfalls Cuminsäure aus dem Harn isolirt. Das Cumoylglykokoll von Jacobson, $C_6H_4\begin{cases}C_3H_7\\CO\cdot NH\cdot CH_2COOH\end{cases}$, scheint seltener zu sein.

1) Jacobson, Berl. Ber. Bd. XII. S. 1512.

Da nach den Angaben von Jacobson die Cuminursäure beim Kochen mit Salzsäure nur äusserst langsam angegriffen wird — glatte und vollständige Spaltung erfolgte erst durch zweistündiges Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr auf 120—125° —, so erscheint das Kaninchen jedenfalls als das geeignetere Object, wenn man mittels der Passage durch den Thierkörper Cymol in Cuminsäure überführen will.

Die rein chemischen Methoden zur Ueberführung von Cymol in Cuminsäure lassen zu wünschen übrig. Schultz weist darauf hin, dass es bisher nur Etard unter Anwendung von Chromylchlorid und Errera durch Einleiten von Chlor in siedendes Cymol gelang, auf Umwegen die Ueberführung desselben in Cuminsäure zu erreichen. Von Radziszewski ist, wie Nencki[1]) erwähnt, die Beobachtung gemacht worden, dass Cymol mit Natriumhydroxyd und Luft geschüttelt, Cuminsäure liefert. Von H. Schultz wurde ferner festgestellt, dass auch an Kohlensäure gebundenes Alkali das Cymol in gleicher Weise verändert. Bezüglich der nach mehrmonatlichem Stehen im Sonnenlichte erlangten Menge Cuminsäure war das Resultat noch ungünstiger als bei der Passage durch den Thierkörper, wo nach Verfütterung von 10 g Cymol 0,6 g Cuminsäure gefunden wurde.

2. *Thujon (Tanaceton).*

Das im Oleum Thujae, Lebensbaumspitzenöl, enthaltene Thujon oder Tanaceton ist dem Sabinol isomer, zeigt aber die Structur eines Ketons.

Nach Verabreichung von Thujon treten ebenfalls gepaarte Glykuronsäuren auf, das Spaltungsproduct ist jedoch nicht im Stande, Cuminsäure zu liefern. Tanaceton erzeugt beim Kaninchen schon in Mengen von 1 ccm pro Kilo heftige Krämpfe, namentlich der Kaumuskeln, äusserst frequente Athmung und schliesslich Herzlähmung. Das durch Spaltung seiner Glykuronsäureverbindung erhaltene Spaltungsproduct geht von Neuem Paarung im Thierkörper ein, zeigt aber nicht mehr die toxische Wirkung des ursprünglichen Thujon. Es gelang mir, die nach Verabreichung von Thujon im Harn der Kaninchen auftretende gepaarte Verbindung krystallinisch als Kalisalz zu gewinnen.

Der in Folge Haferfütterung sauer reagirende Harn der Kaninchen wurde mit Barytwasser neutralisirt, das Filtrat mit neutralem Bleiacetat versetzt, bis kein Niederschlag mehr kam, das nunmehr

1) Berl. Ber. Bd. XIV. S. 1144 und Journ. f. prakt. Chemie Bd. XXIII. S. 96.

erhaltene Filtrat mit basischem Bleiacetat ausgefällt und der Niederschlag mit heissem, destillirtem Wasser mehrmals ausgewaschen. Der Niederschlag wurde mit H_2S entbleit und die vom Schwefelblei abfiltrirte Lösung vorsichtig bei 45° auf dem Wasserbade eingeengt, mit Thierkohle behandelt und mit KOH schliesslich neutralisirt. Im Vacuum über Schwefelsäure trat nach mehrtägigem Stehen Krystallisation ein. Die Krystalle wurden durch Absaugen von der Mutterlauge getrennt und schliesslich schneeweiss erhalten. Ihre Lösung dreht stark nach rechts, jedoch nicht so stark als Tanaceton selbst, welches selbst rechtsdrehende Eigenschaften besitzt.

Unter Berücksichtigung der Molekulargewichte (vgl. unten) wurden Lösungen der Harnverbindung und des Thujon hergestellt, welche 0,382, bezw. 0,152 g in 10 ccm enthielten; die Drehung der Lösungen betrug im 1 dm Rohre + 1,2°, bezw. + 1,6°.

Das Salz schmilzt bei 240° unter Bräunung und Zersetzung.

Stickstoff und Schwefel enthielt die Verbindung nicht.

0,2 g Substanz ergaben:

0,359 g CO_2	= 48,95 Proc.	C	und
0,034 g K_2CO_3	= 1,47 „	C	
zusammen:	50,42 Proc.	C.	
0,131 g H_2O	= 7,22 „	H	
0,034 g K_2CO_3 (s. oben)	= 9,69 „	K	

Berechnet für $C_{16}H_{23}O_8K$:

	C Proc. = 50,2,	H Proc. = 6,2,	K Proc. = 10,2
Gefunden:	„ = 50,42,	„ = 7,22,	„ = 9,69.

Die gepaarte Verbindung ist demnach als Thujonoxydglykuronsaures Kali anzusehen. Die Eigenschaft gepaarter Glykuronsäuren, nach links zu drehen, ist auch bei der Thujonoxydglykuronsäure vorhanden; doch ist sie hier, wie aus den oben angeführten Zahlen hervorgeht, nur eine relative, insofern die Eigendrehung des Paarlings um 0,4° vermindert wird. Die Eigenschaft einer Substanz, nach rechts zu drehen, spricht demnach nur dann gegen eine gepaarte Glykuronsäure, wenn man für den Paarling keine grössere Rechtsdrehung constatiren kann.

```
                 CH3
           C·CH<
     H2C // \ CH2  CH3
        | /   |
     HC \/    CO
          CH·CH3
```

Tanaceton-Formel nach Semmler (Berl. Ber. Bd. XXVII.)

Es muss an irgend einer Stelle des Thujonmoleküls eine Hydroxylirung eingetreten sein, wie es in gleicher Weise bei Kampher und zweifellos auch bei den Terpenen der Fall ist.

Am Frosche ruft die gepaarte Verbindung in gleicher Weise wie Thujon selbst centrale Lähmung hervor neben gleichzeitiger Schädigung der peripheren Nerven.

3. *Citral, Geranial, Citronellal, Linalool.*

Ueber die Verbindungen aus der Kampherreihe mit kettenförmiger Structur liegen pharmakologische Untersuchungen bisher nicht vor, wenn man von der Angabe v. Mering's[1]) absieht, wonach das vom Citral sich ableitende Jonon, Condensation mit Aceton und nachherige Invertirung, $C_{13}H_{20}O$, ungiftig ist.

Zur Untersuchung des Citral, des Aldehyds des Lemongrasöles wurde ich zunächst veranlasst durch die Beobachtung Tiemann's[2]), wonach es leicht durch schwache Säuren in Cymol übergeführt wird. Es konnte demnach im Harn der Thiere nach der Eingabe von Citral Cuminsäure auftreten, beziehungsweise, wenn Citral eine durch Mineralsäure zersetzbare Paarung im Organismus eingeht, das Spaltungsproduct bei weiterer Verfütterung Cuminsäure liefern, in analoger Weise, wie ich es für das isomere Sabinol dargethan habe. Meine Versuche haben indess ergeben, dass das Schicksal des Citrals im Thierkörper ein ganz anderes ist.

Als ich den sauren Harn in der gewohnten Weise verarbeitete, bemerkte ich, dass durch neutrales Bleiacetat im klaren Filtrat vom Barytniederschlage zwar ein voluminöser Niederschlag erzeugt wurde, die überstehende Flüssigkeit jedoch nicht klar wurde, vielmehr bei weiterem Zusatz von Bleiacetat, und zwar nach einer gewissen Zeit, sich trübte; durch basisches Bleiacetat wurde ein Niederschlag erzeugt, dessen Filtrat auch auf weiteren Zusatz des Fällungsmittels schliesslich klar blieb. Der durch basisches Bleiacetat erhaltene Niederschlag wurde mit heissem H_2O gewaschen, entbleit und die vom Schwefelblei abfiltrirte heisse Flüssigkeit vorsichtig eingeengt. Nach dem Erkalten hatten sich reichliche Krystalle abgeschieden, welche in Wasser schlecht, in Alkohol leicht löslich waren. Aus dem durch Entbleien des neutralen Bleiniederschlages erhaltenen Filtrate schieden sich ebenfalls, wenn auch spärlicher, die gleichen Krystalle aus. Als ich später möglichst wenig neutrale Bleilösung

1) v. Mering, citirt nach Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXVI. S. 2708.
2) Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXXII. S. 108.



zur ersten Fällung verwandte und den Niederschlag mit heissem Wasser auswusch, konnte ich constatiren, dass nunmehr bei gleicher Behandlung der erste Bleiniederschlag die Substanz nicht mehr erhielt.

Der Körper zeigte, mehrmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, saure Eigenschaften, sein Schmelzpunkt lag bei 187°, er war optisch inactiv und reducirte Fehling'sche Lösung auch nach dem Kochen mit Mineralsäure nicht. Das Product enthielt keinen Stickstoff.

Die Verbrennung ergab folgendes Resultat:

1) 0,1693 g lieferten 0,3790 CO_2 und 0,1114 H_2O
2) 0,1611 g " 0,3598 CO_2 und 0,1018 H_2O.

Gefunden:	Berechnet für: $C_{10}H_{14}O_4$
C = 61,04 Proc.	C = 60,60 Proc.
60,90 "	
H = 7,31 "	H = 7,01 "
7,02 "	

Die Titration mit $^1/_{10}$ n-Lauge ergab Folgendes: 0,052 g der Substanz brauchten 5,40 ccm $^1/_{10}$ n-Lauge; für eine zweibasische Säure berechnen sich 5,35 ccm $^1/_{10}$ n-Lauge.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurde die Säure in verdünntem Ammoniak gelöst, die Lösung mit Salpetersäure neutralisirt und mit Silbernitrat gefällt; es bildete sich ein weisses Krystallpulver, welches sich am Lichte grau färbte. Von einer im Dunkeln getrockneten Portion des Silbersalzes ergab die Ag-Bestimmung 53,23 Proc., nach der Berechnung 52,42 Proc., unter der Annahme, dass 2 Ag eintreten. Die Säure ist schwer löslich in Wasser, löslich in Alkohol und Eisessig, nicht in Aether, Chloroform. Nach den Arbeiten von Tiemann und Semmler[1]) kommt dem Citral nebenstehende Formel zu:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{\textstyle CH_3}{C}:CH\cdot COH$$

Um aus dieser Configuration eine zweibasische Säure von der Zusammensetzung $C_{10}H_{14}O_4$ abzuleiten, braucht man nur anzunehmen, dass die Aldehydgruppe des Citrals zur Carboxylgruppe, und eine der Methylgruppen zu Carboxyl oxydirt wurde. Hiernach käme der neuen Säure beispielsweise die Formel zu:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>\!C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{\textstyle COOH}{C}:CH\cdot COOH$$

1) Tiemann und Semmler, Berl. Ber. Bd. XXVIII. S. 2126.

Immerhin lag die Möglichkeit vor, dass die am „C" sitzende COOH-Gruppe laktonartig mit einer CH-Gruppe verbunden war, so dass folgende Structur vorzuziehen wäre:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>CH\cdot CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot C{:}CH\cdot COOH$$
$$\quad O\text{———————}CO$$

In diesem Falle musste eine doppelte Bindung aufgehoben worden sein und die Substanz hätte dann nur 2 Atome Br aufnehmen können.

Zur Darstellung der Bromverbindung wurde die Säure in Eisessig gelöst und eine Lösung von 4 Atomen Brom in Eisessig zugefügt. Nach 24 Stunden hatte sich die Lösung entfärbt; auf Zusatz von Wasser schied sich eine krystallinische Verbindung ab, die bei 90° schmolz und nach der Methode von Carius einen Gehalt von 4 Br im Molekül, entsprechend den zwei doppelten Bindungen, zeigte.

0,1240 g Substanz gaben 0,178 BrAg = 61,14 Proc. Br.

Die Formel $C_{10}H_{14}O_4Br_4$ verlangt: 61,77 " "

Ein Oxydationsproduct des Citrals hat bereits Semmler erhalten, nämlich die Geraniumsäure,

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>C{:}CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{CH_3}{C}{:}CH\cdot COOH,$$

indem er Citral mit Wasser und Silberoxyd erhitzte. Bequemer wurde sie dann aus dem Nitril durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge von Tiemann und Semmler[1]) erhalten. Als weiteres Oxydationsproduct der Geraniumsäure erhielten sie eine substituirte Glycerinsäure:

$$\begin{matrix}CH\\CH\end{matrix}\!>C\cdot CH_2\cdot CH{:}CH\cdot \underset{CH_3}{C}{:}O\cdot H\cdot CH\cdot OH\cdot CO_2H.$$

Geraniumsäure wurde von Semmler[2]) auch durch Oxydation von Geranial, dem Aldehyd des Geraniol, erhalten; Geranial aber hat sich später[3]) als identisch mit Citral erwiesen; eine Auffassung, an der Semmler[4]) auch neuerdings im Gegensatz zu den Einwendungen W. Stiehl's[5]) festhält.

Geraniol wurde von Jacobson[6]) aus dem indischen Gera-

1) Tiemann und Semmler, Berl. Ber. Bd. XXVI. S. 2717.
2) Semmler, Berl. Ber. Bd. XXIII. S. 2966.
3) Berl. Ber. Bd. XXIV. S. 203.
4) Semmler, Berl. Ber. Bd. XXXI. S. 3001.
5) W. Stiehl, Journ. f. prakt. Chemie Bd. LVIII. S. 51.
6) Jacobson, Annal. der Chemie und Pharm. Bd. CLVII. S. 232.

niumöle (aus Andropogon Schoenanthus L.) dargestellt, von Gintl aus dem Pelargoniumöle. Es ist nach Semmler in ersterem zu 92 Proc. enthalten. Jacobson stellte die Alkoholnatur des Geraniol fest, Semmler fand dann, dass es nicht, wie man früher annahm, ein ringförmiger Körper ist, sondern eine kettenförmige Bindung zeigt und zwei Aethylenbindungen anzunehmen sind. Es gehört zu den doppelt ungesättigten Alkoholen der Fettreihe $C_nH_{2n-2}O$. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht aus 1 Mol. Geraniol fast quantitativ 1 Mol. Isovaleriansäure. Seine Constitution ist:

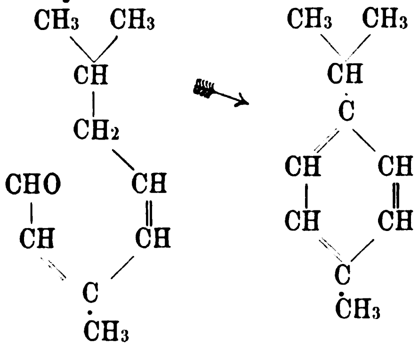
$$\begin{matrix} CH_3 \searrow \\ CH_3 \nearrow \end{matrix} C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{\displaystyle CH_3}{C}:CH\cdot CH_2OH$$

Semmler (l. c.) fand nun, dass das Geraniol bei der Oxydation mit Chromsäuregemisch in den entsprechenden Aldehyd Geranial (Citral) übergeht und andererseits durch vorsichtige Reduction mit Natrium und Alkohol aus letzterem (sowie aus Citral[1]) durch Reduction mit Natriumamalgam) regenerirt werden kann.

Es lag daher nahe, auch den Alkohol Geraniol zu verfüttern; in der That habe ich im Harn die gleiche Säure wie nach Verabfolgung von Citral erhalten.

Es dürfte demnach die Oxydation des Geraniols im Thierkörper in gleicher Weise vor sich gehen, wie es auch sonst von Alkoholen bekannt ist. Zuerst wird die CH_2OH-Gruppe zu COH, diese schliesslich zu COOH oxydirt.

Die Annahme der gleichzeitigen Oxydation der der doppelten Bindung benachbarten CH_3-Gruppe zu COOH ist verlockend, wenn man sich vergegenwärtigt, in welcher Beziehung Citral (Geranial) zu Cymol steht:



Uebergang eines Methanderivates in ein Benzolderivat, von Semmler[2]) durch Erwärmen von Geranial mit $KHSO_4$ auf 170° erzeugt.

1) Berl. Ber. Bd. XXXI. S. 828. 2) Berl. Ber. Bd. XXIV. S. 201.

Von Cymol aber ist bekannt, dass die in p-Stellung zur Isopropyl-Gruppe stehende Methylgruppe bei der Passage durch den Thierkörper zu COOH oxydirt wird: Cuminsäure. Immerhin würde das Intactbleiben der doppelten Bindung bei der Oxydation der benachbarten CH_3 nach sonstigen Erfahrungen an kettenförmigen Körpern auffallend sein.

In naher Beziehung zur Geraniumsäure steht die von Tiemann[1]) durch Reduction mittels Natrium und Amylalkohol aus ihr gewonnene Citronellsäure:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!C{:}CH{\cdot}CH_2{\cdot}CH_2{\cdot}\underset{\displaystyle CH_3}{CH}{\cdot}CH_2{\cdot}COOH.$$

Sie ist eine an den $\alpha\beta$-Kohlenstoffen hydrirte Geraniumsäure. Sie wurde zuerst von Tiemann und Schmidt[2]) aus Citronellal dem Aldehyd des Citronellols durch Oxydation erhalten. Citronellol, $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!C{:}CH{\cdot}CH_2{\cdot}CH_2{\cdot}\underset{\displaystyle CH_3}{CH}{\cdot}CH_2{\cdot}CH_2{\cdot}OH$, ist ein Geraniol, dessen der CH_2OH-Gruppe nächstliegende Aethylenbindung durch Anlagerung von zwei Wasserstoffen aufgehoben ist.

Es interessirte mich daher, festzustellen, ob etwa nach Verabreichung von Citronellol, bezw. Citronellal die von mir nach Darreichung von Citral und Geraniol im Harn gefundene Säure auftritt. Ich verdanke die zu den Versuchen benutzten Präparate der Firma Schimmel und Co. bezw. Herrn Prof. C. Harries von hier. Die gesuchte Säure oder eine ihr analoge konnte ich im Harn der Thiere nicht auffinden.

Dem optisch inactiven Geraniol sind mehrere optisch active Alkohole[3]) isomer: Rhodinol, Coriandrol (rechtsdrehend), Linalool (linksdrehend), Nerolol u. A., bei deren Oxydation Aldehyde bezw. Ketone von der Formel $C_{10}H_{16}O$ entstehen, welche sämmtlich den Geruch nach Citral haben. Nach Tiemann sprechen gewisse Erfahrungen für die Identität einiger dieser Alkohole; der verschiedene Geruch ist vielleicht auf geringe Beimengungen anderer Stoffe zurückzuführen. Dass Coriandrol bei vorsichtiger Oxydation einen inactiven Aldehyd von allen Eigenschaften des Citrals liefert,

1) Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXXI. S. 2900.
2) Tiemann und Schmidt, Berl. Ber. Bd. XXIX. S. 903.
3) Berl. Ber. Bd. XXV. S. 1180.

hat Barbier[1]) dargethan. Rhodinal, der Aldehyd des Rhodinol (aus Rosenöl), ist nach C. H. Eckart und Gildemeister[2]) identisch mit Citral, Rhodinolsäure identisch mit Geraniumsäure.

Der tertiäre linksdrehende Alkohol Linalool geht nach Tiemann[3]) durch Behandeln mit Säuren in Geraniol über. Es tritt dabei eine Wanderung der doppelten Bindung ein, und mit der Verschiebung der doppelten Bindung geht die Wanderung des Alkoholhydroxyls Hand in Hand.

$$\text{Linalool:}\quad (CH_3)_2\cdot C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}(OH)\cdot CH:CH_2$$

$$\text{Geraniol:}\quad (CH_3)_2\cdot C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}:CH\cdot CH_2OH.$$

Dieser Vorgang erinnert an die Beobachtung Butlerow's, wonach der tertiäre Butylalkohol $(CH_3)_3C\cdot OH$ nicht unbeträchtliche Mengen Isobuttersäure, $(CH_3)_2CH\cdot COOH$, liefert, d. h. die dem primären Alkohol, $(CH_3)_2\cdot CH\cdot CH_2OH$, entsprechende Säure.

Es war daher von besonderem Interesse, den tertiären Alkohol Linalool zu verfüttern. Ich verdanke das Präparat der Firma Schimmel und Co. Wenn nach Verabreichung von Linalool im Harn die zweibasische Säure aus Citral gefunden wurde, so war anzunehmen, dass auch im Organismus in erster Phase eine Umlagerung des tertiären Alkohols in den primären erfolgte, in gleicher Weise wie es nach den Untersuchungen von Tiemann[4]) bei der Bildung von Citral durch Oxydation des Linalool mittels Chromsäure stattfindet. Das Ergebniss war, dass der gedachte Vorgang im Thierkörper nicht stattfindet. Ich konnte lediglich gepaarte Glykuronsäuren im Harne nach der Eingabe von Linalool nachweisen. Diese scheinen leicht zersetzlich zu sein; nach längerem Stehen des mit Barythydrat versetzten Harnes entwickelte sich der charakteristische Geruch nach Linalool.

Nach der Darreichung der hier besprochenen Körper treten im Thierkörper neben den erwähnten Oxydationsproducten Paarungsproducte mit Glykuronsäure auf; beim Kochen mit Mineralsäuren entwickelt sich sofort ein abnormer Geruch. Die Harne zeigen auch Linksdrehung. Nur nach grossen Dosen war am Geruch der Ath-

---

1) Barbier, Comptes rend. T. CXVI. p. 1460.

2) C. H. Eckart nnd Gildemeister, Zeitschr. f. prakt. Chemie Bd. XLIX. N. F. S. 192.

3) Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXXII. S. 112.

4) Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXVIII. S. 2133.

mungsluft der Thiere zu erkennen, dass ein Theil auf diesem Wege eliminirt wurde. Darreichung von 3—5 ccm der Substanzen hatte keine acuten Wirkungen, wohl aber bei fortgesetzter Darreichung schwere Störungen des Allgemeinbefindens der Thiere zur Folge. Sie verloren die Fresslust, magerten ab und beim weiteren Versuche, ihnen die Substanzen beizubringen, verfielen sie in einen deutlichen Betäubungszustand, aus dem sie sich nicht wieder erholten. Im Magen fanden sich regelmässig Blutungen, wie früher beschrieben wurde.

Die zweibasische Säure entsteht nur zum kleineren Theile aus dem zugeführten Materiale — es gelingt etwa 10 Proc. aus dem Harne zu isoliren —; den grösseren Theil der Noxe sucht der Organismus dadurch unschädlich zu machen, dass er die Paarung mit Glykuronsäure bewerkstelligt. Diese Auffassung ist jedoch in gewisser Hinsicht zu modificiren:

Nach den Untersuchungen von Tiemann und Semmler[1]) besteht jedes Citral stets aus einem Gemische zweier raumisomeren Formelbilder: $(CH_3)_2 \cdot C:CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \overset{}{C}\ CH_3$

$$\ddot{C}H \cdot COH$$

und $(CH_3)_2 \cdot C:CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\cdot\cdot}{C} \cdot CH_3$

$$HOC \cdot \ddot{C}H$$

Beide Modificationen bilden unter Anderen krystallinische Condensationsproducte mit Cyanessigsäure, die der Formel:

$$C_9H_{15} \cdot CH:C \left\langle \begin{matrix} CN \\ CO_2H \end{matrix} \right.$$ entsprechen.

Citralidencyanessigsäure „a“ schmilzt bei 122°

Citralidencyanessigsäure „b“ schmilzt bei 94°.

Bei ihrem Abbau durch Oxydation liefern beide Configurationen Aceton und Laevulinsäure.

Die Darstellung von annähernd reinem Citral „b“ beruht nach Tiemann und Kerschbaum[2]) auf der Eigenschaft des Citral „b“, sich weniger schnell mit Cyanessigsäure zu condensiren.

Durch die Liberalität der Firma Haarmann und Reimer in Holzminden kam ich in den Besitz von bereits gereinigten Citral, welches nach Angabe der Firma 92 Proc. Citral „a“ und 8 Proc. Citral „b“ enthielt. Durch einen Vorversuch überzeugte ich mich, dass nach Verabreichung von 6 ccm des Gemisches innerhalb 4 Tagen

---

1) Tiemann und Semmler, Berl. Ber. Bd. XXXI. S. 2313 u. XXXII S. 827.

2) Tiemann und Kerschbaum, Berl. Ber. Bd. XXXIII. S. 877.

Die erhaltene Lösung wurde eingedampft und zur Krystallisation aufgestellt; trotz vieler Versuche gelang es mir nicht, die Verbindung, auch nicht in Form ihres K-Salzes, rein zu erhalten. Ich hebe nur hervor, dass die aus dem zweiten Bleiniederschlage erhaltene Lösung deutliche Linksdrehung zeigte und demnach als gepaarte Glykuronsäureverbindung anzusehen ist.

In dieser Beziehung zeigt also der Alkohol „Sabinol" ein Verhalten, wie es für gewisse andere Alkohole so auch für die tertiären durch die Untersuchungen von Thierfelder und von Mering[1]) ermittelt wurde.

Auch bei Anwendnug des von Külz[2]) zur Isolirung gepaarter Glykuronsäureverbindungen verwandten Verfahrens hatte ich keinen Erfolg: Nach diesem Verfahren schüttelt man den Harn mit einer Mischung von einem Liter Aether, 500 ccm Alkohol, 30 ccm Schwefelsäure (conc. $SO_4H_2 + H_2O$ āā) aus. In der That ging die gesuchte Verbindung in die ätherisch-alkoholische Lösung über. Der nach Abdestilliren des Aethers verbleibende Rückstand wurde zur Entfernung der Schwefelsäure mit Barytwasser versetzt, filtrirt, mit Bleizucker und dann wie oben beschrieben, mit Bleiessig gefällt. Die Verbindung ging in den letzteren Niederschlag; doch gelang auch jetzt nicht ihre Reindarstellung.

Nach Verfütterung des Essigesters des Sabinols $CH_3COOC_{10}H_{15}$, den ich durch sehr häufiges Fractioniren des Sadebaumöles gewann, — eine grössere Menge verdanke ich der Liberalität der Firma Schimmel und Co. in Leipzig —, wurde von Kaninchen ein Harn entleert, der ähnlich dem nach Sabinoleingabe gelassenen roch. Da ich zunächst ermitteln wollte, ob etwa der Essigester unverändert in den Harn übergegangen sei, habe ich den Harn mit Kalilauge zwecks Zerlegung gekocht; beim Destilliren mit Wasserdampf ging kein auf dem Destillat schwimmendes Oel über: der Ester konnte somit nicht als solcher im Harn vorhanden sein. Als ich nun nach Ansäuern des Harnes wiederum destillirte, ging in reichlichen Mengen ein Oel über, welches sich abheben liess und seinem Verhalten nach dem durch Verfütterung von Sabinol erhaltenen entsprach. Es scheint demnach der Ester im Organismus in Sabinol zerlegt zu werden, welches dann weitere Veränderungen und schliesslich Paarung mit Glykuronsäure erfährt.

α-Tanacetogendicarbonsäure passirt nach meinen Untersuchungen den Organismus des Kaninchen sowohl wie des Hundes unverändert;

---

1) Thierfelder und von Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. IX.
2) Külz, Zeitschr. f. Biologie Bd. XXVII.

durch Ausschütteln des angesäuerten Harnes mit Aether geht sie in diesen über und lässt sich nach Verdunsten desselben aus Wasser umkrystallisiren. Sie ist wenig different; am Frosche habe ich selbst nach Injection von 0,1 g in neutraler Lösung keinerlei Wirkungen gesehen.

Nach Fütterung von Sabinol tritt dieses Oxydationsproduct im Harn nicht auf, wie ich durch besondere Untersuchungen festgestellt habe.

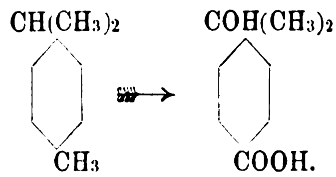
Ich habe mich sodann der weiteren Untersuchung des Spaltungsproductes zugewandt: Die von der Oberfläche des Destillates abgehobene ölige Masse wurde einer fractionirten Destillation unterworfen, die Hauptmenge ging bei 175—180° über. Nachdem ich mehrere Cubikcentimeter dieser Fraction gewonnen hatte, griff ich auf eine gelegentlich der Untersuchung des Spaltungsproductes der nach Eingabe von Thymotin Piperidid (cf. erste Mittheilung, dieses Archiv Bd. XLIV) erzeugten Verbindung gemachte Erfahrung zurück, die wohl eine allgemeine Verwendung verdient, wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob ein gewonnenes Spaltungsproduct wirklich der im Organismus entstandenen Modification entspricht. Als ich einem Kaninchen 5 ccm der erwähnten Fraction innerlich gereicht hatte, war ich erstaunt, nicht mehr die oben erwähnten acuten Wirkungen zu sehen: Als ich nun den nach 2 Tagen entleerten und mit Mineralsäure versetzten Harn mit Wasserdampf destillirte, ging kein Oel in die Vorlage über, sondern in beträchtlicher Menge eine alsbald in schönen Nadeln am Boden des Destillates sich sammelnde Substanz. Die noch im Kolben befindliche Flüssigkeit reducirte nicht.

Dieser Körper wurde durch Filtriren von der Flüssigkeit getrennt, durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol gereinigt und zeigte den Schmelzpunkt 115°, seine Lösung reagirte sauer. Es war zunächst daran zu denken, dass es sich um Tanacetogendicarbonsäure handeln könnte: doch hat diese Säure den Schmelzpunkt 141° und ist zudem aus saurer Lösung mit Wasserdampf nach meinen Versuchen nicht flüchtig. Soviel aber ging aus dem Ergebniss hervor, dass das zum zweiten Male verabreichte Spaltungsproduct in keiner Weise mit dem ursprünglichen Sabinol etwas gemein hat. Nun hatte sich in weiteren Untersuchungen von E. Fromm, die er mir privatim mittheilte, ergeben, dass aus Sabinol durch Mineralsäure p-Cymol in Folge von Entziehung eines Moleküls H_2O und Umlagerung entsteht. Da nun nach den Untersuchungen von Ziegler [1])

1) Ziegler, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. I. Vgl. auch Schulz: daselbst Bd. XXIV.



p-Cymol im Organismus in Cuminsäure übergeht, so konnte in der von mir erhaltenen Säure Cuminsäure vermuthet werden. Das ist in der That der Fall. Nach Darreichung eines von Kahlbaum bezogenen p-Cymol habe ich in gleicher Weise durch Destillirung des mit Mineralsäure angesäuerten Harns mit Wasserdampf eine krystallisirte Substanz in der Vorlage sammeln können, die sich mit der von mir nach zweimaliger Darreichung von Sabinol erhaltenen identificiren liess und ebenfalls bei 115° schmolz. Zudem hat E. Fromm aus dem ihm von mir gesandten Fractionsantheil p-Cymol isolirt und dieses durch Oxydation in p-Oxyisopropylbenzoesäure vom Schmelzpunkt 155—156° übergeführt:



Da nach den oben mitgetheilten Versuchen der Ester des Sabinols im Organismus verseift wird und das entstandene Sabinol die eben erörterten Veränderungen durchmacht, so ist es höchstwahrscheinlich, dass man nach Darreichung des Sadebaumöls schliesslich Cuminsäure erhalten kann.

Nun enthält, wie ich Eingangs erwähnte, Sadebaumöl reichliche Mengen Terpene; diese könnten durch Oxydation im Organismus ebenfalls Cymol liefern, entsprechend der Gleichung:

$$C_{10}H_{16} - H_2 = C_{10}H_{14}.$$

Ich habe mich daher auch der Untersuchung der anderen, aus Sadebaumöl durch Fractioniren dargestellten Bestandtheile zugewandt, wobei gleichzeitig darauf geachtet wurde, ob diese Bestandtheile in ihrer Wirkung dem Sabinol ähnliche Eigenschaften haben. Es stand mir eine von E. Fromm dargestellte Terpenfraction (Siedepunkt 161—165), eine Cadinenfraction (Siedepunkt 260—280), endlich die höchstsiedenden Bestandtheile, die mit Wasserdampf nicht mehr flüchtig sind, zur Verfügung. Ausserdem verdanke ich der Firma Schimmel und Co. in Leipzig mehrere nach Verseifung des Sadebaumöles gewonnene Fractionen, eine bei 195° siedende, eine bei 210—215° siedende, eine von 215—235° siedende, endlich eine über 230° siedende. Ich habe alle diese Fractionen für sich an Kaninchen und Hunde verfüttert und bin zu dem Resultat gekommen, dass alle diese Antheile bei weitem keine so erhebliche Schädigung des Organismus bedingen, wie sie durch Sabinol erzeugt wird. Ins-

besondere trat kein Blutharn beim Hunde auf. Nur nach einzelnen Fractionen stellte sich Durchfall beim Hund sowohl wie beim Kaninchen ein. Im Harn der Thiere erschienen nach Darreichung dieser Körper gleichfalls gepaarte Glykuronsäuren, welche ich in der oben angegebenen Weise durch Mineralsäure und Destilliren mit Wasserdampf spaltete. Cuminsäure habe ich weder nach Verabreichung der verschiedenen Fractionen selbst noch ihrer Spaltungsproducte im Destillat nachweisen können. Eine geringe Menge Cuminsäure fand sich nach der Verabreichung des Spaltungsproductes der aus der von 210—215° übergehenden Fraction gewonnenen gepaarten Verbindung, woraus ich nur schliessen kann, dass diese Fraction noch kleine Mengen Sabinol enthielt, dessen Siedepunkt bei 208—209° liegt. Die gleichen negativen Resultate hatte die Verabreichung von Terpentinöl, Thujon, Citral und einigen mir von Schimmel und Co. überlassenen Terpenen, d-Camphen, d-Pinen, d-Limonen, d-Phellandren. Alle diese Körper gehen im Organismus Paarungen mit Glykuronsäure ein, welche sich als unlösliche Bleisalze mittels Bleiessig erhalten lassen. Die Mengen der gepaarten Verbindungen sind aber bei diesen untereinander isomeren Körpern nicht gleich, wie man aus der Menge der Spaltungsproducte der einzelnen Verbindungen ersehen kann. Nach Verabreichung von Camphen und Pinen erhält man durch Destillation des mit Mineralsäure versetzten Harns etwa ein Drittel der eingeführten Menge als Spaltungsproduct wieder, bei Phellandren den 5. Theil, bei Limonen noch nicht den 10. Theil. Je weniger Spaltungsproducte zu erhalten sind, um so grössere Mengen werden durch die Athmung eliminirt, wie man bereits am Geruch der Athmungsluft erkennen kann. Die Untersuchung der — zum Theil krystallinisch — erhaltenen Spaltungsproducte, die jedenfalls etwas anderes sein müssen, als das eingegebene Terpen, ist noch im Gange und gedenke ich gemeinsam mit E. Fromm darüber zu berichten.

Aus dem Mitgetheilten geht hervor, dass lediglich das Sabinol derartige Eigenschaften hat, dass man es als das toxische Princip des Sadebaumöls ansprechen kann. Den Uebergang in einen aromatischen Kohlenwasserstoff vom Siedepunkt 175 (p-Cymol) durch Einwirkung wasserentziehender Mittel hat Sabinol allerdings mit Campher, Citral und manchen anderen seiner Isomeren gemeinsam. Auffällig ist aber, worauf E. Fromm[1]) hinweist, die Leichtigkeit, mit welcher dieser Uebergang beim Sabinol erfolgt, „schon kurzes

1) E. Fromm, l. c. S. 1198.

Erhitzen mit 10 procentiger alkoholischer Salzsäure genügt, um quantitativ Sabinol in den Kohlenwasserstoff überzuführen."

Es ist daher besonders vom Standpunkt des Gerichtsarztes, sowie des gerichtlichen Chemikers von Interesse, dass man nunmehr in der Lage ist, mittels Ueberführung in Cuminsäure das giftige Princip und somit in einem zur Entscheidung vorliegendem Falle die erfolgte Verabreichung des Sadebaumöles nachzuweisen, wenn sonstige Indicien für die erfolgte Vergiftung fehlen.

Ich habe, um die in praktischer Hinsicht erforderlichen Belege zu liefern, einige Versuche mit reinem Sadebaumöl an Kaninchen und Hunden angestellt, die zu dem Ergebniss geführt haben, dass man sowohl aus dem Harn wie aus dem Magendarminhalt mittels der oben mitgetheilten Methoden das toxische Princip nachweisen kann.

Der von einem Hunde nach Eingabe von 5 ccm Sadebaumöl am folgenden Tage gelassene Harn wurde mit Schwefelsäure versetzt und destillirt. Das auf dem Destillate schwimmende Oel wurde abgehoben und einem Kaninchen innerlich eingegeben. Der Tags darauf von diesem Thiere gelassene Harn wurde zunächst am Rückflusskühler nach Zusatz von Schwefelsäure eine halbe Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Flüssigkeit alkalisch gemacht und nunmehr destillirt. Es gehen hierbei die öligen Substanzen über, während die gebildete Cuminsäure als Alkalisalz zurückbleibt. Nunmehr wird nach dem Abkühlen der Kolbenrückstand wiederum sauer gemacht und nochmals destillirt: In der Vorlage sammelt sich Cuminsäure in Krystallen, die abfiltrirt und durch Umkrystallisiren gereinigt werden. Aus ihrer Menge lässt sich ein annähernder Schluss auf die Menge des eingegebenen Sadebaumöles ziehen. Nach speciell angestellten Versuchen geht bereits nach Eingabe von 0,5 g Cymol in reichlicher Menge Cuminsäure in den Harn über.

Jacobson[1]) erhielt durch Verfütterung von 11 g Cymol an einen Hund 4,2 g Cuminursäure, deren Spaltungsproduct er durch Ueberführung in Glykokollkupfer nachwies. Ziegler (l. c. S. 70) giebt an, dass aus 2 pro die einem Hunde gegebenen Gramm Cymol 0,1 g Cuminsäure erhalten werden konnte. Schultz hat bei Gelegenheit seiner Arbeiten über Eukalyptusöl Cymol an Hunde verfüttert und gleichfalls Cuminsäure aus dem Harn isolirt. Das Cumoylglykokoll von Jacobson, $C_6H_4\begin{cases}C_3H_7\\CO\cdot NH\cdot CH_2COOH\end{cases}$, scheint seltener zu sein.

---

1) Jacobson, Berl. Ber. Bd. XII. S. 1512.

Da nach den Angaben von Jacobson die Cuminursäure beim Kochen mit Salzsäure nur äusserst langsam angegriffen wird — glatte und vollständige Spaltung erfolgte erst durch zweistündiges Erhitzen im zugeschmolzenen Rohr auf 120—125° —, so erscheint das Kaninchen jedenfalls als das geeignetere Object, wenn man mittels der Passage durch den Thierkörper Cymol in Cuminsäure überführen will.

Die rein chemischen Methoden zur Ueberführung von Cymol in Cuminsäure lassen zu wünschen übrig. Schultz weist darauf hin, dass es bisher nur Etard unter Anwendung von Chromylchlorid und Errera durch Einleiten von Chlor in siedendes Cymol gelang, auf Umwegen die Ueberführung desselben in Cuminsäure zu erreichen. Von Radziszewski ist, wie Nencki[1]) erwähnt, die Beobachtung gemacht worden, dass Cymol mit Natriumhydroxyd und Luft geschüttelt, Cuminsäure liefert. Von H. Schultz wurde ferner festgestellt, dass auch an Kohlensäure gebundenes Alkali das Cymol in gleicher Weise verändert. Bezüglich der nach mehrmonatlichem Stehen im Sonnenlichte erlangten Menge Cuminsäure war das Resultat noch ungünstiger als bei der Passage durch den Thierkörper, wo nach Verfütterung von 10 g Cymol 0,6 g Cuminsäure gefunden wurde.

2. *Thujon (Tanaceton).*

Das im Oleum Thujae, Lebensbaumspitzenöl, enthaltene Thujon oder Tanaceton ist dem Sabinol isomer, zeigt aber die Structur eines Ketons.

Nach Verabreichung von Thujon treten ebenfalls gepaarte Glykuronsäuren auf, das Spaltungsproduct ist jedoch nicht im Stande, Cuminsäure zu liefern. Tanaceton erzeugt beim Kaninchen schon in Mengen von 1 ccm pro Kilo heftige Krämpfe, namentlich der Kaumuskeln, äusserst frequente Athmung und schliesslich Herzlähmung. Das durch Spaltung seiner Glykuronsäureverbindung erhaltene Spaltungsproduct geht von Neuem Paarung im Thierkörper ein, zeigt aber nicht mehr die toxische Wirkung des ursprünglichen Thujon. Es gelang mir, die nach Verabreichung von Thujon im Harn der Kaninchen auftretende gepaarte Verbindung krystallinisch als Kalisalz zu gewinnen.

Der in Folge Haferfütterung sauer reagirende Harn der Kaninchen wurde mit Barytwasser neutralisirt, das Filtrat mit neutralem Bleiacetat versetzt, bis kein Niederschlag mehr kam, das nunmehr

1) Berl. Ber. Bd. XIV. S. 1144 und Journ. f. prakt. Chemie Bd. XXIII. S. 96.

erhaltene Filtrat mit basischem Bleiacetat ausgefällt und der Niederschlag mit heissem, destillirtem Wasser mehrmals ausgewaschen. Der Niederschlag wurde mit H_2S entbleit und die vom Schwefelblei abfiltrirte Lösung vorsichtig bei 45° auf dem Wasserbade eingeengt, mit Thierkohle behandelt und mit KOH schliesslich neutralisirt. Im Vacuum über Schwefelsäure trat nach mehrtägigem Stehen Krystallisation ein. Die Krystalle wurden durch Absaugen von der Mutterlauge getrennt und schliesslich schneeweiss erhalten. Ihre Lösung dreht stark nach rechts, jedoch nicht so stark als Tanaceton selbst, welches selbst rechtsdrehende Eigenschaften besitzt.

Unter Berücksichtigung der Molekulargewichte (vgl. unten) wurden Lösungen der Harnverbindung und des Thujon hergestellt, welche 0,382, bezw. 0,152 g in 10 ccm enthielten; die Drehung der Lösungen betrug im 1 dm Rohre + 1,2°, bezw. + 1,6°.

Das Salz schmilzt bei 240° unter Bräunung und Zersetzung.

Stickstoff und Schwefel enthielt die Verbindung nicht.

0,2 g Substanz ergaben:

0,359 g CO_2 = 48,95 Proc. C und
0,034 g K_2CO_3 = 1,47 " C
zusammen: 50,42 Proc. C.
0,131 g H_2O = 7,22 " H
0,034 g K_2CO_3 (s. oben) = 9,69 " K

Berechnet für $C_{16}H_{23}O_8K$:

C Proc. = 50,2, H Proc. = 6,2, K Proc. = 10,2
Gefunden: " = 50,42, " = 7,22, " = 9,69.

Die gepaarte Verbindung ist demnach als Thujonoxydglykuronsaures Kali anzusehen. Die Eigenschaft gepaarter Glykuronsäuren, nach links zu drehen, ist auch bei der Thujonoxydglykuronsäure vorhanden; doch ist sie hier, wie aus den oben angeführten Zahlen hervorgeht, nur eine relative, insofern die Eigendrehung des Paarlings um 0,4° vermindert wird. Die Eigenschaft einer Substanz, nach rechts zu drehen, spricht demnach nur dann gegen eine gepaarte Glykuronsäure, wenn man für den Paarling keine grössere Rechtsdrehung constatiren kann.

CH₃ / C·CH< / CH₃

H₂C — CH₂

HC — CO

CH·CH₃

Tanaceton-Formel nach Semmler (Berl. Ber. Bd. XXVII.)

Es muss an irgend einer Stelle des Thujonmoleküls eine Hydroxylirung eingetreten sein, wie es in gleicher Weise bei Kampher und zweifellos auch bei den Terpenen der Fall ist.

Am Frosche ruft die gepaarte Verbindung in gleicher Weise wie Thujon selbst centrale Lähmung hervor neben gleichzeitiger Schädigung der peripheren Nerven.

3. *Citral, Geranial, Citronellal, Linalool.*

Ueber die Verbindungen aus der Kampherreihe mit kettenförmiger Structur liegen pharmakologische Untersuchungen bisher nicht vor, wenn man von der Angabe v. Mering's[1]) absieht, wonach das vom Citral sich ableitende Jonon, Condensation mit Aceton und nachherige Invertirung, $C_{13}H_{20}O$, ungiftig ist.

Zur Untersuchung des Citral, des Aldehyds des Lemongrasöles wurde ich zunächst veranlasst durch die Beobachtung Tiemann's[2]), wonach es leicht durch schwache Säuren in Cymol übergeführt wird. Es konnte demnach im Harn der Thiere nach der Eingabe von Citral Cuminsäure auftreten, beziehungsweise, wenn Citral eine durch Mineralsäure zersetzbare Paarung im Organismus eingeht, das Spaltungsproduct bei weiterer Verfütterung Cuminsäure liefern, in analoger Weise, wie ich es für das isomere Sabinol dargethan habe. Meine Versuche haben indess ergeben, dass das Schicksal des Citrals im Thierkörper ein ganz anderes ist.

Als ich den sauren Harn in der gewohnten Weise verarbeitete, bemerkte ich, dass durch neutrales Bleiacetat im klaren Filtrat vom Barytniederschlage zwar ein voluminöser Niederschlag erzeugt wurde, die überstehende Flüssigkeit jedoch nicht klar wurde, vielmehr bei weiterem Zusatz von Bleiacetat, und zwar nach einer gewissen Zeit, sich trübte; durch basisches Bleiacetat wurde ein Niederschlag erzeugt, dessen Filtrat auch auf weiteren Zusatz des Fällungsmittels schliesslich klar blieb. Der durch basisches Bleiacetat erhaltene Niederschlag wurde mit heissem H_2O gewaschen, entbleit und die vom Schwefelblei abfiltrirte heisse Flüssigkeit vorsichtig eingeengt. Nach dem Erkalten hatten sich reichliche Krystalle abgeschieden, welche in Wasser schlecht, in Alkohol leicht löslich waren. Aus dem durch Entbleien des neutralen Bleiniederschlages erhaltenen Filtrate schieden sich ebenfalls, wenn auch spärlicher, die gleichen Krystalle aus. Als ich später möglichst wenig neutrale Bleilösung

1) v. Mering, citirt nach Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXVI. S. 2708.
2) Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXXII. S. 108.



zur ersten Fällung verwandte und den Niederschlag mit heissem Wasser auswusch, konnte ich constatiren, dass nunmehr bei gleicher Behandlung der erste Bleiniederschlag die Substanz nicht mehr erhielt.

Der Körper zeigte, mehrmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, saure Eigenschaften, sein Schmelzpunkt lag bei 187°, er war optisch inactiv und reducirte Fehling'sche Lösung auch nach dem Kochen mit Mineralsäure nicht. Das Product enthielt keinen Stickstoff.

Die Verbrennung ergab folgendes Resultat:

1) 0,1693 g lieferten 0,3790 CO_2 und 0,1114 H_2O
2) 0,1611 g " 0,3598 CO_2 und 0,1018 H_2O.

Gefunden:	Berechnet für: $C_{10}H_{14}O_4$
C = 61,04 Proc.	C = 60,60 Proc.
60,90 "	
H = 7,31 "	H = 7,01 "
7,02 "	

Die Titration mit $^1/_{10}$ n-Lauge ergab Folgendes: 0,052 g der Substanz brauchten 5,40 ccm $^1/_{10}$ n-Lauge; für eine zweibasische Säure berechnen sich 5,35 ccm $^1/_{10}$ n-Lauge.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurde die Säure in verdünntem Ammoniak gelöst, die Lösung mit Salpetersäure neutralisirt und mit Silbernitrat gefällt; es bildete sich ein weisses Krystallpulver, welches sich am Lichte grau färbte. Von einer im Dunkeln getrockneten Portion des Silbersalzes ergab die Ag-Bestimmung 53,23 Proc., nach der Berechnung 52,42 Proc., unter der Annahme, dass 2 Ag eintreten. Die Säure ist schwer löslich in Wasser, löslich in Alkohol und Eisessig, nicht in Aether, Chloroform. Nach den Arbeiten von Tiemann und Semmler[1]) kommt dem Citral nebenstehende Formel zu:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > C : CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle CH_3}{C} : CH \cdot COH$$

Um aus dieser Configuration eine zweibasische Säure von der Zusammensetzung $C_{10}H_{14}O_4$ abzuleiten, braucht man nur anzunehmen, dass die Aldehydgruppe des Citrals zur Carboxylgruppe, und eine der Methylgruppen zu Carboxyl oxydirt wurde. Hiernach käme der neuen Säure beispielsweise die Formel zu:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > C : CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle COOH}{C} : CH \cdot COOH$$

1) Tiemann und Semmler, Berl. Ber. Bd. XXVIII. S. 2126.

Immerhin lag die Möglichkeit vor, dass die am „C" sitzende COOH-Gruppe laktonartig mit einer CH-Gruppe verbunden war, so dass folgende Structur vorzuziehen wäre:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>CH\cdot CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot C:CH\cdot COOH$$
$$\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\quad \dot{}$$
$$\qquad\quad O \text{———————————} CO$$

In diesem Falle musste eine doppelte Bindung aufgehoben worden sein und die Substanz hätte dann nur 2 Atome Br aufnehmen können.

Zur Darstellung der Bromverbindung wurde die Säure in Eisessig gelöst und eine Lösung von 4 Atomen Brom in Eisessig zugefügt. Nach 24 Stunden hatte sich die Lösung entfärbt; auf Zusatz von Wasser schied sich eine krystallinische Verbindung ab, die bei 90° schmolz und nach der Methode von Carius einen Gehalt von 4 Br im Molekül, entsprechend den zwei doppelten Bindungen, zeigte.

0,1240 g Substanz gaben 0,178 BrAg = 61,14 Proc. Br.

Die Formel $C_{10}H_{14}O_4Br_4$ verlangt: 61,77 „ „

Ein Oxydationsproduct des Citrals hat bereits Semmler erhalten, nämlich die Geraniumsäure,

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{CH_3}{C}:CH\cdot COOH,$$

indem er Citral mit Wasser und Silberoxyd erhitzte. Bequemer wurde sie dann aus dem Nitril durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge von Tiemann und Semmler[1]) erhalten. Als weiteres Oxydationsproduct der Geraniumsäure erhielten sie eine substituirte Glycerinsäure:

$$\begin{matrix} CH \\ CH \end{matrix}\!\!>C\cdot CH_2\cdot CH:CH\cdot \underset{CH_3}{C}:O\cdot H\cdot CH\cdot OH\cdot CO_2H.$$

Geraniumsäure wurde von Semmler[2]) auch durch Oxydation von Geranial, dem Aldehyd des Geraniol, erhalten; Geranial aber hat sich später[3]) als identisch mit Citral erwiesen; eine Auffassung, an der Semmler[4]) auch neuerdings im Gegensatz zu den Einwendungen W. Stiehl's[5]) festhält.

Geraniol wurde von Jacobson[6]) aus dem indischen Gera-

---

1) Tiemann und Semmler, Berl. Ber. Bd. XXVI. S. 2717.
2) Semmler, Berl. Ber. Bd. XXIII. S. 2966.
3) Berl. Ber. Bd. XXIV. S. 203.
4) Semmler, Berl. Ber. Bd. XXXI. S. 3001.
5) W. Stiehl, Journ. f. prakt. Chemie Bd. LVIII. S. 51.
6) Jacobson, Annal. der Chemie und Pharm. Bd. CLVII. S. 232.

niumöle (aus Andropogon Schoenanthus L.) dargestellt, von Gintl aus dem Pelargoniumöle. Es ist nach Semmler in ersterem zu 92 Proc. enthalten. Jacobson stellte die Alkoholnatur des Geraniol fest, Semmler fand dann, dass es nicht, wie man früher annahm, ein ringförmiger Körper ist, sondern eine kettenförmige Bindung zeigt und zwei Aethylenbindungen anzunehmen sind. Es gehört zu den doppelt ungesättigten Alkoholen der Fettreihe $C_nH_{2n-2}O$. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht aus 1 Mol. Geraniol fast quantitativ 1 Mol. Isovaleriansäure. Seine Constitution ist:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> C:CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\textstyle CH_3}{C} : CH \cdot CH_2OH$$

Semmler (l. c.) fand nun, dass das Geraniol bei der Oxydation mit Chromsäuregemisch in den entsprechenden Aldehyd Geranial (Citral) übergeht und andererseits durch vorsichtige Reduction mit Natrium und Alkohol aus letzterem (sowie aus Citral[1]) durch Reduction mit Natriumamalgam) regenerirt werden kann.

Es lag daher nahe, auch den Alkohol Geraniol zu verfüttern; in der That habe ich im Harn die gleiche Säure wie nach Verabfolgung von Citral erhalten.

Es dürfte demnach die Oxydation des Geraniols im Thierkörper in gleicher Weise vor sich gehen, wie es auch sonst von Alkoholen bekannt ist. Zuerst wird die CH_2OH-Gruppe zu COH, diese schliesslich zu COOH oxydirt.

Die Annahme der gleichzeitigen Oxydation der der doppelten Bindung benachbarten CH_3-Gruppe zu COOH ist verlockend, wenn man sich vergegenwärtigt, in welcher Beziehung Citral (Geranial) zu Cymol steht:

CH3 CH3 / CH / CH2 / CH = CH / C(CH3) ; CHO – CH = C(CH3) → CH3 CH3 / CH / C / CH=CH / CH–CH / C / CH3

Uebergang eines Methanderivates in ein Benzolderivat, von Semmler[2]) durch Erwärmen von Geranial mit $KHSO_4$ auf 170° erzeugt.

---

1) Berl. Ber. Bd. XXXI. S. 828. 2) Berl. Ber. Bd. XXIV. S. 201.

Von Cymol aber ist bekannt, dass die in p-Stellung zur Isopropyl-Gruppe stehende Methylgruppe bei der Passage durch den Thierkörper zu COOH oxydirt wird: Cuminsäure. Immerhin würde das Intactbleiben der doppelten Bindung bei der Oxydation der benachbarten CH_3 nach sonstigen Erfahrungen an kettenförmigen Körpern auffallend sein.

In naher Beziehung zur Geraniumsäure steht die von Tiemann[1]) durch Reduction mittels Natrium und Amylalkohol aus ihr gewonnene Citronellsäure:

$$\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}\!>\!C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{\textstyle CH_3}{\dot{C}H}\cdot CH_2\cdot COOH.$$

Sie ist eine an den $\alpha\beta$-Kohlenstoffen hydrirte Geraniumsäure. Sie wurde zuerst von Tiemann und Schmidt[2]) aus Citronellal dem Aldehyd des Citronellols durch Oxydation erhalten. Citronellol, $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}\!>\!C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{\textstyle CH_3}{\dot{C}H}\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot OH$, ist ein Geraniol, dessen der CH_2OH-Gruppe nächstliegende Aethylenbindung durch Anlagerung von zwei Wasserstoffen aufgehoben ist.

Es interessirte mich daher, festzustellen, ob etwa nach Verabreichung von Citronellol, bezw. Citronellal die von mir nach Darreichung von Citral und Geraniol im Harn gefundene Säure auftritt. Ich verdanke die zu den Versuchen benutzten Präparate der Firma Schimmel und Co. bezw. Herrn Prof. C. Harries von hier. Die gesuchte Säure oder eine ihr analoge konnte ich im Harn der Thiere nicht auffinden.

Dem optisch inactiven Geraniol sind mehrere optisch active Alkohole[3]) isomer: Rhodinol, Coriandrol (rechtsdrehend), Linalool (linksdrehend), Nerolol u. A., bei deren Oxydation Aldehyde bezw. Ketone von der Formel $C_{10}H_{16}O$ entstehen, welche sämmtlich den Geruch nach Citral haben. Nach Tiemann sprechen gewisse Erfahrungen für die Identität einiger dieser Alkohole; der verschiedene Geruch ist vielleicht auf geringe Beimengungen anderer Stoffe zurückzuführen. Dass Coriandrol bei vorsichtiger Oxydation einen inactiven Aldehyd von allen Eigenschaften des Citrals liefert,

1) Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXXI. S. 2900.
2) Tiemann und Schmidt, Berl. Ber. Bd. XXIX. S. 903.
3) Berl. Ber. Bd. XXV. S. 1180.

hat Barbier[1]) dargethan. Rhodinal, der Aldehyd des Rhodinol (aus Rosenöl), ist nach C. H. Eckart und Gildemeister[2]) identisch mit Citral, Rhodinolsäure identisch mit Geraniumsäure.

Der tertiäre linksdrehende Alkohol Linalool geht nach Tiemann[3]) durch Behandeln mit Säuren in Geraniol über. Es tritt dabei eine Wanderung der doppelten Bindung ein, und mit der Verschiebung der doppelten Bindung geht die Wanderung des Alkoholhydroxyls Hand in Hand.

Linalool: $(CH_3)_2 \cdot C:CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}(OH) \cdot CH:CH_2$

Geraniol: $(CH_3)_2 \cdot C:CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}:CH \cdot CH_2OH.$

Dieser Vorgang erinnert an die Beobachtung Butlerow's, wonach der tertiäre Butylalkohol $(CH_3)_3C \cdot OH$ nicht unbeträchtliche Mengen Isobuttersäure, $(CH_3)_2CH \cdot COOH$, liefert, d. h. die dem primären Alkohol, $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2OH$, entsprechende Säure.

Es war daher von besonderem Interesse, den tertiären Alkohol Linalool zu verfüttern. Ich verdanke das Präparat der Firma Schimmel und Co. Wenn nach Verabreichung von Linalool im Harn die zweibasische Säure aus Citral gefunden wurde, so war anzunehmen, dass auch im Organismus in erster Phase eine Umlagerung des tertiären Alkohols in den primären erfolgte, in gleicher Weise wie es nach den Untersuchungen von Tiemann[4]) bei der Bildung von Citral durch Oxydation des Linalool mittels Chromsäure stattfindet. Das Ergebniss war, dass der gedachte Vorgang im Thierkörper nicht stattfindet. Ich konnte lediglich gepaarte Glykuronsäuren im Harne nach der Eingabe von Linalool nachweisen. Diese scheinen leicht zersetzlich zu sein; nach längerem Stehen des mit Barythydrat versetzten Harnes entwickelte sich der charakteristische Geruch nach Linalool.

Nach der Darreichung der hier besprochenen Körper treten im Thierkörper neben den erwähnten Oxydationsproducten Paarungsproducte mit Glykuronsäure auf; beim Kochen mit Mineralsäuren entwickelt sich sofort ein abnormer Geruch. Die Harne zeigen auch Linksdrehung. Nur nach grossen Dosen war am Geruch der Äth-

---

1) Barbier, Comptes rend. T. CXVI. p. 1460.

2) C. H. Eckart und Gildemeister, Zeitschr. f. prakt. Chemie Bd. XLIX. N. F. S. 192.

3) Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXXII. S. 112.

4) Tiemann, Berl. Ber. Bd. XXVIII. S. 2133.

mungsluft der Thiere zu erkennen, dass ein Theil auf diesem Wege eliminirt wurde. Darreichung von 3—5 ccm der Substanzen hatte keine acuten Wirkungen, wohl aber bei fortgesetzter Darreichung schwere Störungen des Allgemeinbefindens der Thiere zur Folge. Sie verloren die Fresslust, magerten ab und beim weiteren Versuche, ihnen die Substanzen beizubringen, verfielen sie in einen deutlichen Betäubungszustand, aus dem sie sich nicht wieder erholten. Im Magen fanden sich regelmässig Blutungen, wie früher beschrieben wurde.

Die zweibasische Säure entsteht nur zum kleineren Theile aus dem zugeführten Materiale — es gelingt etwa 10 Proc. aus dem Harne zu isoliren —; den grösseren Theil der Noxe sucht der Organismus dadurch unschädlich zu machen, dass er die Paarung mit Glykuronsäure bewerkstelligt. Diese Auffassung ist jedoch in gewisser Hinsicht zu modificiren:

Nach den Untersuchungen von Tiemann und Semmler[1]) besteht jedes Citral stets aus einem Gemische zweier raumisomeren Formelbilder:

$$(CH_3)_2\cdot C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{\ddot{C}H\cdot COH}{C}\ CH_3$$

und

$$(CH_3)_2\cdot C:CH\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot \underset{HOC\cdot \ddot{C}H}{C}\cdot CH_3$$

Beide Modificationen bilden unter Anderen krystallinische Condensationsproducte mit Cyanessigsäure, die der Formel:

$$C_9H_{15}\cdot CH:C\begin{cases} CN \\ CO_2H \end{cases}$$ entsprechen.

Citralidencyanessigsäure „a“ schmilzt bei 122°

Citralidencyanessigsäure „b“ schmilzt bei 94°.

Bei ihrem Abbau durch Oxydation liefern beide Configurationen Aceton und Laevulinsäure.

Die Darstellung von annähernd reinem Citral „b“ beruht nach Tiemann und Kerschbaum[2]) auf der Eigenschaft des Citral „b“, sich weniger schnell mit Cyanessigsäure zu condensiren.

Durch die Liberalität der Firma Haarmann und Reimer in Holzminden kam ich in den Besitz von bereits gereinigten Citral, welches nach Angabe der Firma 92 Proc. Citral „a“ und 8 Proc. Citral „b“ enthielt. Durch einen Vorversuch überzeugte ich mich, dass nach Verabreichung von 6 ccm des Gemisches innerhalb 4 Tagen

1) Tiemann und Semmler, Berl. Ber. Bd. XXXI. S. 2313 u. XXXII S. 827.
2) Tiemann und Kerschbaum, Berl. Ber. Bd. XXXIII. S. 877.

im Organismus die oben beschriebene zweibasische Säure im Harn auftrat.

Ich habe nun nach der Vorschrift von Tiemann und Kerschbaum[1]) aus dem Gemische Citral „b" isolirt. „200 g Citral werden mit einer Lösung von 110 g Cyanessigsäure und 40 g Natron in 600 g Wasser bis zur Lösung geschüttelt. Sofort nach der Lösung, die in ca. 3 Minuten beendigt ist, wird schnell zweimal ausgeäthert, der Aether mit Wasser gewaschen und abgesiedet. Man erhält so 7—8 Proc. nicht an Cyanessigsäure gegangenes Citral „b"."

Die von mir aus dem Gemische erhaltenen 8 Proc. Citral „b" habe ich sodann an Kaninchen verfüttert. Die zweibasische Säure trat im Harn nicht auf; ich konnte lediglich Glykuronsäurederivate nachweisen.

Es ist demnach ausschliesslich die Modification „a", aus welcher der Organismus jene zweibasische Säure zu bilden befähigt ist. Da nun nach Zufuhr der Citralmischuug nur zum kleineren Theile jene Säure entsteht, jedes Citral aber erheblich mehr von der Modification „a" enthält als von „b", so folgt daraus, dass Citral „a" nicht ausschliesslich zu jener Säure im Thierkörper oxydirt wird.

Nach den Untersuchungen von Tiemann und Kerschbaum[2]) enthält auch das aus Geraniol gewonnene Citral neben der Modification „a" 7 Proc. Citral „b". Es wird daher die von mir nach Darreichung von Geraniol im Harne gefundene zweibasische Säure ebenfalls der im Organismus entstehenden Modification „a" ihren Ursprung verdanken.

Beim Hunde habe ich pro die 3 ccm Citral (in Gelatinekapseln) darreichen können, ohne dass Erbrechen oder Störungen des Allgemeinbefindens eintreten. Im Harn habe ich die zweibasische Säure nicht auffinden können, vielmehr ausschliesslich gepaarte Glykuronsäuren nachweisen können. Die Säure hat die Eigenschaft, leicht lösliche Barytsalze zu bilden; durch Zufügen von basischem Bleiacetat fällt das unlösliche Bleisalz aus. Bei Kaninchen mit alkalischem Harn setzt man zur Isolirung der Säure im Ueberschuss Barythydrat zum verdünnten Harn, lässt absetzen, filtrirt und fällt dann direct mit Bleiessig, um alsdann den Niederschlag mit heissem Wasser auszuwaschen. In gleicher Weise bin ich bei der Verarbeitung des Hundeharns verfahren. Offenbar ist der Organismus des Hundes im Stande, diejenigen Antheile des Aldehyds, welche der Paarung

1) l. c. S. 380.
2) l. c. S. 884.



entgehen, vollkommener zu oxydiren als es der Organismus des Kaninchens vermag, bei dem die Oxydation anscheinend bei der zweibasischen Säure stehen bleibt. Für den Organismus ist allerdings dieses Oxydationsproduct bereits indifferent. Während Citral ebenso wie für den Warmblüter auch für den Kaltblüter different ist, indem es bei letzterem gleich dem Thujon centrale Lähmung erzeugt, ist die neue Säure für den Kaltblüter gänzlich indifferent. Selbst 0,1 g der Säure mit kohlensaurem Natrium neutralisirt habe ich ohne Folgen in den Kehllymphsack injiciren können. Für den Kaltblüter ist demnach das im Organismus des Warmblüters entstandene Oxydationsproduct in gleicher Weise indifferent, wie ich das für die durch Oxydation von Sabinol mit Kaliumpermanganat erzeugte α-Tanacetogendicarbonsäure nachwies. Hingegen erweisen sich die vom Warmblüter durch Anlagerung der Glykuronsäure erzeugten Derivate beim Kaltblüter als fast ebenso different wie die ursprünglichen Producte.

IX.

Aus dem pathol. Laboratorium von Prof. Stokvis zu Amsterdam und dem physiologischen Laboratorium von Prof. Zwaardemaker zu Utrecht.

Beiträge zur Lehre von der Immunität und Idiosynkrasie.

Von

Dr. H. Zeehuisen,
Docent des militär-ärztlichen Instituts zu Utrecht.

(Mit 6 Abbildungen.)
(Schluss.)

II. Ueber den Einfluss der Asphyxie auf die Wirkung einiger Gifte an Tauben.

Die in früheren Arbeiten (dieses Archiv Bd. XXXV S. 181, 375, Bd. XLIII S. 259) auseinandergesetzten Versuche über den Einfluss der Körpertemperatur auf die Wirkung einiger Gifte bei der Taube ergaben, dass für dieses hoch temperirte Thier die normale Körpertemperatur als das Optimum der corticalen Wirkungen des Apomorphins und Morphins und der Krampfwirkung des Strychnins gelten muss. Nebenbei wurde auch die Nothwendigkeit der Berücksichtigung der herabsetzenden Wirkung der drei genannten giftigen Substanzen auf die Körpertemperatur der Thiere betont.

Diese Versuche wurden eigentlich nur zur vorläufigen Orientirung über die Frage nach dem Einfluss des Aufenthalts der Taube in kohlensäurereicher Luft auf Giftwirkungen vorgenommen. Die durch länger dauernden Aufenthalt in einer geschlossenen Glasglocke hervorgerufene Asphyxie geht ja mit einer bedeutenden Herabsetzung der Körpertemperatur der Versuchsthiere einher (Claude-Bernard).

Eine Nachprüfung der älteren Bernard'schen Experimente über den Einfluss der Asphyxie auf die Strychninwirkung bei der Taube erschien namentlich deshalb angezeigt, weil es meinem früheren Lehrer, Herrn Prof. Stokvis, nicht immer gelang, bei dem gelegentlich der Vorlesungen jährlich wiederholten Versuch constant den von

Bernard verzeichneten Erfolg zu erhalten. Indem aber die Versuche über den Einfluss der Körpertemperatur auf die Wirkung der betreffenden Gifte ziemlich complicirt waren, wurde die Behandlung der Asphyxiefrage längere Zeit hintangehalten.

Der Ausgangspunkt der in dieser Arbeit aufgenommenen Versuche über den Einfluss der Asphyxie auf die Wirkung des Apomorphins, des Morphins und des Strychnins bei der Taube war ein bekanntes Experiment Bernard's. Derselbe sah die charakteristischen Strychninkrämpfe bei einem in einer geschlossenen Glasglocke asphyktisch gemachten Vogel nach subcutaner Injection des Giftes später auftreten als beim normalen Thier, und erklärt diesen Befund folgendermaassen: „Il est amené dans un état où il prend moins au milieu extérieur, et c'est par cette inaptitude à s'approprier par absorption des influences étrangères, qu' il résiste aux causes délétaires, si tant est qu' on puisse appeler cela une résistance“ [1]). Diese Auffassung, nach welcher dem asphyktischen Vogel ein geringeres Resorptionsvermögen als dem normalen zugemuthet wurde, steht nicht im Einklang mit der (etwas weiter) von demselben Autor aufgestellten Behauptung: „Tout ce que nous avons dit précédemment, prouve encore une fois de plus la complexité des phénomènes physiologiques et montre l'imprudence qu' il y a à vouloir les formuler en lois soumises au calcul“. Die von Bernard supponirte Herabsetzung des Resorptionsvermögens des asphyktischen Vogels konnte, wie aus meinen früheren Versuchen hervorgeht, nicht von der Abkühlung des Thieres herrühren, indem sogar durch ganz energische Abkühlung (um 16° C.) die Resorption verschiedener Gifte nicht verzögert wurde, und die von Bernard wahrgenommene Herabsetzung der Körpertemperatur seiner Versuchsthiere ad maximum nur 10° C. betrug. Die Auffassung des berühmten französischen Forschers über den Erfolg des Glockenaufenthalts, nach welcher die Thiere, was ihre Functionen betrifft, den Kaltblütern sich nähern, kann also nicht in ihrer ganzen Tragweite aufrecht gehalten werden. Indessen werde ich im Folgenden mich bemühen, den Beweis zu erbringen, dass dennoch der Einfluss der Asphyxie (namentlich der durch Athmung der Luft eines relativ beschränkten abgeschlossenen Raums) auf die Wirkung einiger Gifte bei der Taube zum grösseren Theil mit der durch die Asphyxie hervorgerufenen Abkühlung zusammen-

1) Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. 1857. Paris. p. 126 f.



hängt und nur zum kleineren Theil durch andere Umstände bedingt ist.

Die Asphyxieversuche[1]) wurden in zweierlei Weise vorgenommen: erstens nach dem von Claude-Bernard angegebenen Verfahren, bei welchem die Tauben innerhalb einer sorgfältig verschlossenen Glasglocke gehalten wurden; zweitens derartig, dass die Thiere ausserhalb der Glasglocke verblieben und nach einem von P. Bert[2]) zur Zeit beschriebenen Versuch durch eine kleine Kopfkappe in der Glocke inspirirten und exspirirten. Beide Versuchsanordnungen hatten ihre Uebelstände. Erstere war nicht nur mit zeitweiligem Erbrechen, sondern auch mit der Herausnahme der Thiere aus dem Behälter (zur Aufnahme der Körpertemperatur resp.) zur Application des Giftes, so dass die Thiere frische Luft einathmen konnten und die Beschaffenheit der in der Glasglocke erhaltenen Luft verändert wurde, verknüpft. Bei dem zweiten Versuchsmodus galt es einerseits dem Eindringen frischer Luft zwischen Haut und Kopfkappe vorzubeugen, resp. die Menge derselben minimal zu erhalten, andererseits den zwischen Schnabel und Glasglockenraum restirenden schädlichen Raum möglichst einzuschränken. Bei den letztgenannten Versuchen war die Aufnahme der Körpertemperatur, die Injection des Giftes, die Registrirung der Athmung (stethographisch) sehr leicht.

A. Asphyxieversuche, bei welchen die Taube frei in der geschlossenen Glasglocke steht[2]), ohne Binden.

Die Asphyxie übte einen erheblichen Einfluss auf die Körpertemperatur und auf die Athmungsfrequenz aus, führte mitunter Erbrechen herbei und nach längerer Einwirkung erfolgte der Tod unter Krämpfen. Eine in einer gut verschlossenen elfliterhaltigen Glasglocke befindliche erwachsene Taube erleidet in den meisten Fällen schon nach $1^1/_2$ stündigem Glockenaufenthalt eine bedeutende Erniedrigung der Körpertemperatur, während

1) Zu diesen Asphyxieversuchen konnten nur erwachsene Tauben verwendet werden. Das sehr junge Thier reagirt auf Grund seines gegen kohlensäurehaltiges Blut wenig empfindlichen Athmungscentrums gar nicht auf Kohlensäurevergiftung. Aus dem nämlichen Grunde ertragen junge Tauben relativ grössere Strychningaben als ältere, obgleich die Strychninkrämpfe schon durch die Application sehr geringer Giftmengen an denselben hervorgerufen werden können.

2) Ein Theil dieser Versuche A stammt aus dem pathologischen Laboratorium zu Amsterdam (Stokvis), der andere Theil, wie die Versuche B, sind im physiologischen Laboratorium zu Utrecht vorgenommen (Vorstand Prof. Zwaardemaker). Ich spreche den beiden Herrn meinen ergebensten Dank aus für das lebhafte Interesse, das sie meinen Untersuchungen entgegengebracht haben, sowie für die Unterstützung, die sie mir angedeihen liessen.

die Erniedrigung in einer 14½ literhaltigen Glasglocke sogar nach 3 Stunden kaum 2—3° C. beträgt (Fig. 1). In einer 8½ literhaltigen Glocke war die Erniedrigung nach 125 Minuten schon 6,8° C. (von 41,5° bis auf 34,7°), bei einer zweiten Taube nach 120 Minuten sogar 8,7° C. (von 42 bis auf 33,3° C.). In noch kleineren Behältern geschah die Erniedrigung der Körpertemperatur noch schneller, z. B. in einer 2½ literhaltigen Glasglocke betrug sie nach 25 Minuten schon 5° C. (von 42° bis auf 37° C.).

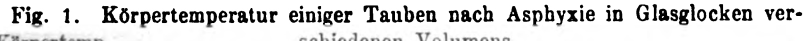
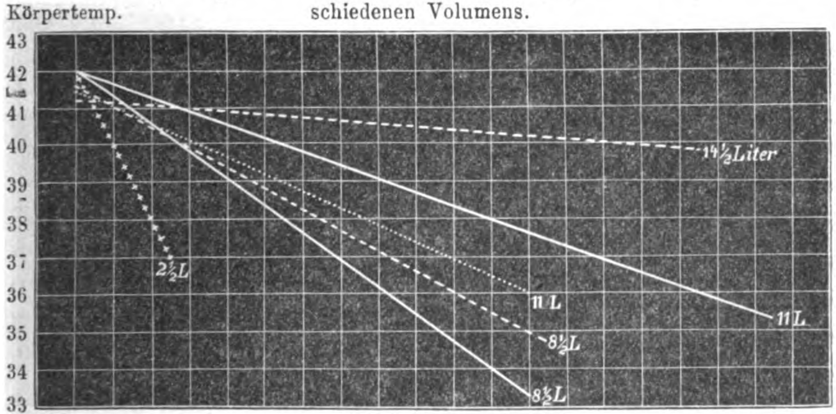


Fig. 1. Körpertemperatur einiger Tauben nach Asphyxie in Glasglocken verschiedenen Volumens.



Die Schnelligkeit, mit welcher die Erniedrigung der Körpertemperatur zu Stande kam, war im Uebrigen von der Grösse des dem Thiere zur Verfügung stehenden Luftraums abhängig. Dieselbe verhielt sich auch je nach dem Körpergewicht, resp. dem Körpervolumen der Thiere sehr auseinandergehend, so dass schwerere Thiere innerhalb des nämlichen Zeitraumes eine bedeutendere Erniedrigung ergaben als kleinere und weniger schwere.

Nur einzelne Male wurde die Asphyxie so lange fortgesetzt, bis die von Bernard erhaltene bedeutende Erniedrigung der Körpertemperatur erreicht war (10° C.). Bei sehr lange (3—4½ Stunden) anhaltendem Glockenaufenthalt traten die schon von Bernard erwähnten Krämpfe auf, welche dem Studium der Giftwirkungen störend im Wege treten und den Tod herbeiführen würden.[1]) Die bei einer

1) Bernard fand nach dem unter Krämpfen erfolgten Tode die Leber zuckerfrei, und es gelang nicht, die Muskeln noch längere Zeit in Contraction zu versetzen, wie das beim normalen Thier der Fall ist.

mittelschweren Taube nach 3½ Stunden wahrgenommenen schweren Krämpfe (Asphyxiekrämpfe) hörten nach baldiger Eröffnung der Glocke sofort auf, so dass das Thier sich erholte. Mitunter tritt auch in der von Bernard auseinandergesetzten Weise der Tod schnell ein.

Ausser der Veränderung der Körpertemperatur erfolgt während des Glockenaufenthaltes eine Veränderung der Athmungsfrequenz, welche sich zunächst als eine allmählich zunehmende Erhöhung, nachher als eine Erniedrigung herausstellt. Die Zunahme ist (Fig. 2) schon bald nach dem Versetzen des Thieres in der Glocke ersichtlich. In der 8½ literhaltigen Glocke wurde das Maximum der

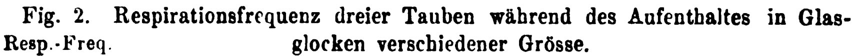
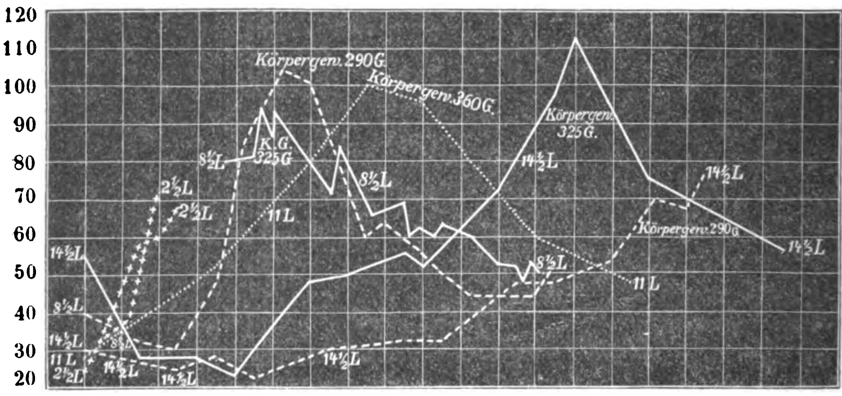


Fig. 2. Respirationsfrequenz dreier Tauben während des Aufenthaltes in Glasglocken verschiedener Grösse.



.... Taube 360 g. Glasglocke 11 Liter. ———— Taube männl. 325 g.
— — — — Taube weibl. 290 g. Glasglocken 14½ resp. 8½ Liter.

Frequenz nach ungefähr 50 Minuten erreicht (Tauben 290 resp. 325 g), in der 11 literhaltigen war dasselbe nach 80 bis 90 Minuten der Fall (Taube 360 g), während in der 14½ literhaltigen Glocke erst nach 130 Minuten, bei der Taube von 290 g noch weit später eine beträchtliche Steigerung der Respirationsfrequenz wahrgenommen wurde. In sehr kleinen Behältern stieg die Frequenz schon nach 20—25 Minuten sehr bedeutend. Die nach der Akme erfolgende Abnahme war am geeignetsten in Glasglocken mittlerer Grösse zu verfolgen, obgleich auch in der 14½ literhaltigen Glasglocke nicht zu kleine Tauben nach 3 Stunden eine unzweideutige Erniedrigung der Respirationsfrequenz ergaben (von 112 bis auf 56 pro Minute); kleinere Tauben aber hatten in der 14½ literhaltigen Glocke sogar

nach 165 Minuten das Maximum der Frequenz noch nicht erreicht. Während der Periode der Frequenzzunahme werden die einzelnen Athmungsexcursionen allmählich oberflächlicher. Nach der Akme wird die Athmung, vor Allem die Exspiration, sehr erschwert; das Thier exspirirt mühsam, stossweise, öffnet bei jeder Respiration den Schnabel, schliesst gleichzeitig die Membrana nictitans. Nebenbei hat sich die Respirationsfrequenz offenbar durch eine zu starke Reizung, durch eine Ermüdung des Athmungscentrums verringert, ist aber nach $2^1/_2$ Stunden in der 11 literhaltigen Glasglocke noch nicht zur normalen herabgesunken. Es tritt hier also gleichsam zuerst ein Reizzustand, dann ein Ermüdungszustand ein.

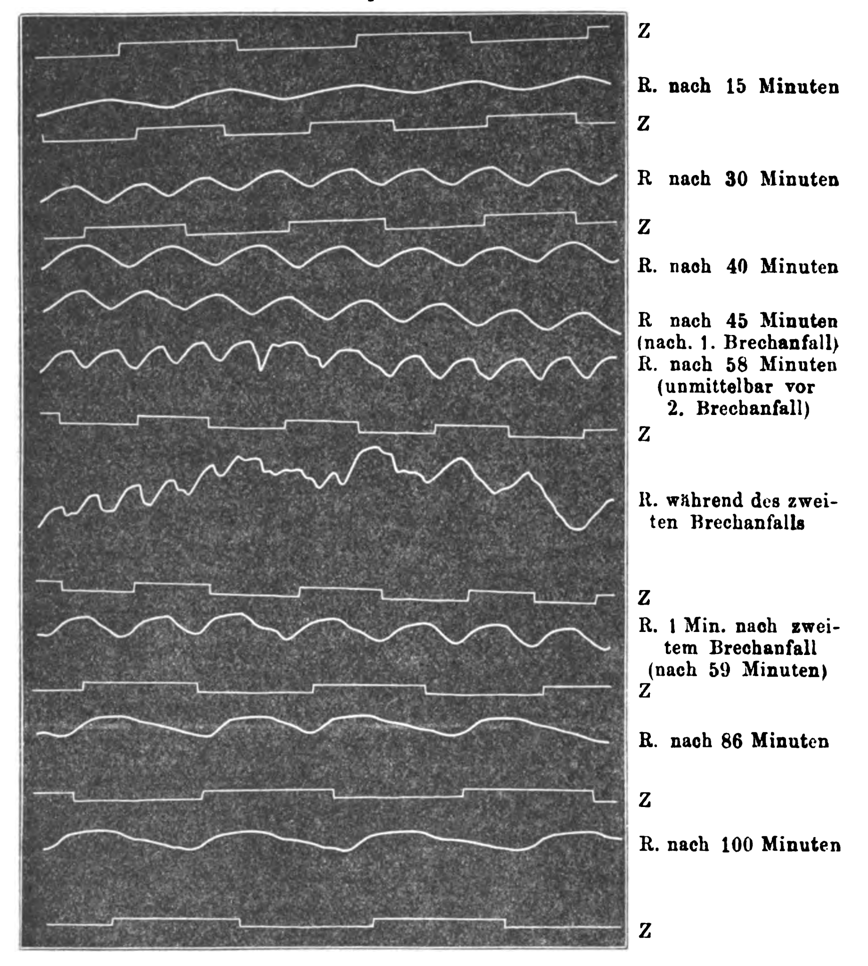
Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, dass auch das Körpervolumen der Tauben einen Einfluss auf die zeitlichen Verhältnisse bei dem Ansteigen und der nachträglichen Abnahme der Respirationsfrequenz auszuüben im Stande ist (vgl. in der Figur 2 die 2 Curven in der $14^1/_2$ literhaltigen Glocke, s. o.). Ein drittes Phänomen, der Brechact (Fig. 3), war nicht constant, traf in sehr grossen Behältern nur in einer Minderzahl der Fälle zu. Sogar bei nüchtern gehaltenen, fastenden Thieren traten Brechbewegungen auf, und zwar war der Brechact, resp. die Nausea, immer an eine bestimmte Periode gebunden. In der 11 literhaltigen Glocke wurde das Erbrechen niemals nach Ablauf der ersten 2 Stunden wahrgenommen; in der Regel wurde dasselbe zwischen $1^1/_2$ und 2 Stunden beobachtet. In kleineren Behältern erbrachen die Thiere frequenter und constanter, so dass das eventuelle Auftreten resp. die Intensität des Erbrechens von der Grösse des Rauminhalts der Glocke, und wie Controlversuche ergaben, von dem Volumen des Thieres beherrscht wurde. Das Erbrechen führte keine erhebliche Veränderung der Athmungsfrequenz herbei, wie durch stethographische Aufnahmen erläutert wurde.[1])

Der störende Einfluss dieser durch die verschiedene Grösse der Behälter ausgelösten Schwankungen auf den Verlauf der Giftwirkungen konnte durch die Anwendung von Glasglocken gleichen Inhalts umgangen werden. Dennoch war die Anwendung kleinerer Glasglocken gelegentlich angezeigt, indem auch der Einfluss der Schnelligkeit, mit welcher die Asphyxie zu Stande kam, auf den Verlauf der Intoxicationszustände verfolgt werden musste. Die durch Auseinandergehen des Körpervolumens der Thiere hervorgerufenen Störungen konnten durch zahlreiche Controlversuche möglichst vermieden werden.

1) Bei den Apomorphinversuchen wurde diese Brechwirkung möglichst berücksichtigt.



Fig. 3.
Aerographische Respirationscurve einer männlichen Taube in einem $8^1/_2$ literhaltigen Behälter.
(Erbrechen nach 44 und 58 Minuten. Körpergew. 325 g, Respirationsfrequenz 60. [Thier unruhig], Körpertemperatur 42° C.).
Z: Zeit in Secunden. R: Respiration.
R. nach ...' (= Resp. nach ...' Glockenaufenthalt.)



In den nachfolgenden Versuchen wurden hauptsächlich 11 literhaltige Glasglocken verwendet. Die zur Application der Gifte geeigneten Zeitpunkte waren in diesem Fall erstens die Akme der Reizung, welche nach $1^1/_2$ Stunden erreicht wurde (leichte oder $1^1/_2$ stündige Asphyxie), zweitens die Depression des Athmungscentrums, welche sich nach $2-2^1/_2$ Stunden entwickelt hatte (schwere,

hochgradige oder 2 resp. $2^1/_2$ stündige Asphyxie.[1]) Die Aufnahme der Körpertemperatur konnte in diesen Versuchsreihen nur ausnahmsweise geschehen, indem die Asphyxie der Tauben durch dieselbe zu grosse Störungen erleiden würde. Die durch schnell vorgenommene subcutane Injection hervorgerufenen Störungen der Asphyxie waren nicht erheblich.

In der Regel wurden zu gleicher Zeit eine normale, eine leicht asphyktische und eine hochgradig asphyktische Taube einer Injection mit gleicher (pro Kilogramm Körpergewicht berechneten) Giftmenge unterzogen. Mitunter wurden auch Injectionen an einem und demselben Thiere in 14 tägigen oder grösseren Intervallen in normalem und asphyktischem Zustand vorgenommen.

1. Apomorphin. Die mit frisch bereiteter Apomorphinlösung angestellten Versuche ergaben einerseits, dass die normale Taube auf subcutane Apomorphineinspritzung in toxischen Mengen schneller und intensiver als die hochgradig asphyktische reagirt, dass sogar die Brechwirkung des Apomorphins an den asphyktischen Thieren manchmal vollständig ausbleibt in solchen Fällen, in welchen dieselbe bei den normalen vollkommen ausgeprägt erscheint. Andererseits reagirt die normale Taube bei der Application derselben Giftmenge weniger geschwind und weniger intensiv als die leicht asphyktische.

Die hochgradige Asphyxie beeinträchtigt und verspätet also nicht nur die Brechwirkung des Apomorphins, sondern auch die Schnabelbewegungen; mitunter werden diese beiden Wirkungen vollständig durch dieselbe aufgehoben. Eine scheinbare Ausnahme dieser Regel finden wir in einem Versuch, in welchem die Schnabelbewegungen am normalen Thiere später als am hochgradig asphyktischen in die Erscheinung treten; in den Versuchen mit vollständig fehlendem Erbrechen treten die Schnabelbewegungen, wenn auch in schwächerem Maasse, immer sehr bald ein. Umgekehrt werden die Schnabelbewegungen nach Application grosser Apomorphinmengen, wenn das Erbrechen intensiv ist und sich öfters einstellt, mitunter spät ausgelöst, resp. unterbrochen.

Die Reizwirkung der leichten Asphyxie hingegen betrifft den Zeitpunkt, in welchem und die Intensität, mit welcher der Brechact sich einstellt, sowie die Zahl der Anfälle. Das Auftreten der Schnabelbewegungen ist hier im Gegensatz zur hochgradigen Asphyxie nur mitunter verspätet, wie in zwei oder

1) Als drittes, sehr spät in die Erscheinung tretendes Stadium kann das Krampfstadium gelten.



drei in der Tabelle niedergelegten Versuchen der Fall ist; und zwar ist zur Erläuterung dieses Umstandes insbesondere an die Intensität und die Frequenz des Brechactes zu denken, welcher sogar bei den Vergleichsthieren völlig ausbleibt.

Diese so charakteristischen Wirkungsdifferenzen an normalen und asphyktischen Thieren finden nicht ihren Grund in der individuellen Disposition der einzelnen Taube, indem die bei derselben Taube angestellten Versuche in dieser Beziehung jeden Zweifel aufheben. Auch der Einfluss der Accomodation wurde möglichst dadurch reducirt, dass bei den Controlinjectionen an vollkommen frischen Tauben die nämlichen Ergebnisse erhalten wurden.

Im ersten Stadium der Asphyxie scheint also eine erhöhte Reizbarkeit für die Apomorphinwirkung zu bestehen, während nachher die Reflexbogen (Brechcentrum) und die Corticalsubstanz ihre Reizbarkeit mehr oder weniger eingebüsst haben.

In kleineren Glasglocken (9 Liter) waren die Schnabelbewegungen noch geringer als in der 11 literhaltigen. Im Uebrigen war hier die Sachlage die gleiche wie in grösseren Glasglocken.

Der Einfluss der Asphyxie auf die Wirkung grosser Apomorphinmengen[1]) ergiebt das vollständige Fehlen der Apomorphinkrämpfe bei hochgradig asphyktischen Tauben; die leichte Asphyxie scheint im Gegentheil das Zustandekommen der Krämpfe zu begünstigen. Indessen konnte man auch bei den hochgradig asphyktischen Tauben durch Erhöhung der Giftmenge die Auslösung der Krämpfe zu Stande bringen. Wenn auch in diesen Versuchen die Differenzen in der Apomorphinwirkung sich dem oben genannten Verhalten nähern, so tritt dennoch auch bei den hochgradig asphyktischen Tauben eine vollkommen sicher constatirte Krampfwirkung ein, und es folgt der Tod, obgleich vielleicht etwas verspätet, ebenso constant wie bei der normalen Taube. Die Krampfwirkung erlischt aber schneller und geht in ein paralytisches Stadium über, welches durch Lüftung der Glocke wieder in das Krampfstadium übergeführt werden kann. Von der Resorption des Giftes kann man sich zu jeder Zeit auch bei den asphyktischen Tauben mit Leichtigkeit überzeugen; die Erniedrigung der Respirationsfrequenz ist ja eine constant eintretende Erscheinung. Die Resorption kann also, im Gegensatz zu der Bernard'schen Auffassung, nicht erheblich gelitten haben. Die durch

1) Die tödtlichen Apomorphinmengen sind in diesen Versuchen insofern mit den früher (Bd. XXXV) beschriebenen identisch, als auch hier die zwei damals erwähnten Präparate mit auseinandergehender Wirkungsintensität applicirt wurden.



das Apomorphin hervorgerufene Erniedrigung der Körpertemperatur war aus äusseren Gründen nicht zu controliren.

Die aus den Apomorphinversuchen zu erschliessenden Ergebnisse lassen sich folgendermaassen zusammenstellen:

Wirkung kleiner Giftmengen (20—80 mg pro Kilogr. Körpergewicht)	Normale Taube	Leicht asphyktische Taube	Hochgradig asphykt. Taube
1. Erbrechen.	oft positiv [1])	constant (resp. erhöht)	fehlt (resp. abgeschwächt, verspätet).
2. Schnabelbewegungen.	constant	erhöht (resp. früher auftretend)	abgeschwächt (resp. verspätet)
3. Respirationsverlangsamung.	constant	fast constant	constant
4. Temperaturherabsetzung	constant	(nicht verfolgt)	(nicht verfolgt)
5. Krämpfe.	fehlend	fehlend	fehlend
6. Mortalität.	fehlend	fehlend	fehlend
Wirkung grösserer Giftmengen [2]) (z. B. 80—200 mg pro Kilogr. Körpergewicht)			
1. Erbrechen.	fehlt	fehlt	öfters auftretend [3])
2. Schnabelbewegungen	gering	fehlen	öfters auftretend
3. Krämpfe.	intensiv	intensiv	herabgesetzt? (resp. verspätet)
4. Mortalität.	mehrmals (nicht constant)	sehr oft positiv (fast constant)	mehrmals (nicht constant)

2. Morphin. Die normale Taube reagirt auf die subcutane Injection (4 proc. Lösung schwefelsauren Morphins) kleiner und mittlerer Morphinmengen schneller und intensiver als die hochgradig asphyktische. Die bei der hochgradigen Asphyxie erhaltene Herabsetzung der Morphinwirkung ist sehr beträchtlich und zum Theil viel grösser als in den Apomorphinversuchen. Die normale Taube zeigte ebenfalls eine weit früher auftretende, intensivere, narkotisirende Wirkung als die leicht asphyktische; im Gegentheil trat die reflexerhöhende (krampferregende) Morphinwirkung bei den normalen Tauben nicht nur in geringerem Grade, sondern auch langsamer auf als bei den leicht asphyktischen. Die durch die Morphinapplication hervorgerufene Herabsetzung der

1) Nach 30—80 mg fast constant, nach geringeren Giftmengen nur gelegentlich.

2) Nur das stark wirkende Präparat.

3) Die hochgradig asphyktischen Thiere verhalten sich, was das Erbrechen und die Schnabelbewegungen betrifft, öfters gegen grössere Giftmengen anfänglich in derselben Weise wie normale Thiere nach kleineren Giftmengen, dennoch tritt ebenso oft wie beim normalen Thier der Tod ein.



Respirationsfrequenz erlitt weder nach kurzdauerndem noch nach länger anhaltendem Glockenaufenthalt irgendwelche Veränderung.

Im Allgemeinen war der Einfluss der hochgradigen Asphyxie auf die Morphinwirkung erheblicher als auf die Apomorphinwirkung. In allen Morphiumversuchen hatte man andrerseits mit dem Umstande zu rechnen, dass jüngere Tauben sich mitunter spontan auf den Bauch niederlegen, nachdem sie einige Zeit in einer Glasglocke verweilt haben. Diese Fehlerquelle wurde sowohl durch Auswahl älterer Thiere wie durch die Vornahme zahlreicher Controlversuche möglichst entgangen.

Indem also der Einfluss hochgradiger Asphyxie auf die narkotisirende Morphinwirkung demjenigen der Asphyxie auf die Apomorphinwirkung analog ist, übt dieselbe auf die Wirkung grosser Morphinmengen einen gewissermaassen entgegengesetzten Einfluss aus. Zwar erscheint bei der hochgradig asphyktischen Taube während des Glockenaufenthalts die Krampfwirkung in der Regel nicht grösser als diejenige bei den Controltauben, die asphyktischen Thiere starben indessen alle, während die zwei normalen ohne erhebliche Krampfwirkung am Leben verblieben. Das Auftreten intensiver Krämpfe bei zwei von drei asphyktischen Thieren 50 Minuten nach der Injection durch einfaches Oeffnen der Glasglocke war sehr augenfällig, wurde auch schon bei einem der asphyktischen Apomorphinthiere wahrgenommen. Es ist daher die Frage nach einer unter dem Einfluss der Asphyxie eintretenden eventuellen Zunahme der Krampfwirkung schwer zu entscheiden. Nur eines der drei asphyktischen Thiere hatte Krämpfe und zwar sehr heftige, während die zwei anderen nach 50 Minuten noch keine Krämpfe dargeboten hatten, so dass die Möglichkeit des vollständigen Fehlens derselben bei länger dauernder Asphyxie nicht geleugnet werden kann. (Das Oeffnen geschah zur Umgehung des Auftretens spontaner Krämpfe durch zulange anhaltende Asphyxie.)

Diese Möglichkeit führte zur Anstellung analoger Versuche mit weit geringeren Morphinmengen (80 mg pro Kilogr. Körpergewicht), welche ebensowenig beim normalen, wie beim hochgradig asphyktischen Thier Krämpfe hervorgerufen hatten unter Anwendung einer kleineren Glasglocke (8 Liter). Ein 80 Minuten dauernder Aufenthalt in der 8 literhaltigen Glasglocke — welcher ebenfalls die narkotisirende Morphinwirkung sehr herabsetzte — förderte in hohem Maasse die Krampfwirkung des Morphins, und zwar analog den vorigen Versuchen nicht während der Asphyxie selber, sondern erst bei der Eröffnung der Glasglocke. Der Reiz der frischen Luft

beim Oeffnen der Glocke schien hier den auslösenden Moment für die Krämpfe zu bilden. Letztere waren nicht so intensiv, dass der Tod erfolgte.[1])

Wie bei den Apomorphinthieren war auch die bald nach der Injection auftretende Verlangsamung der Respirationsfrequenz der endgültige Beweis der Resorption des Giftes. Im Krampfstadium wurde keine Verlangsamung der Respirationsfrequenz wahrgenommen.

Die Morphinwirkung bei normalen und asphyktischen Tauben war also folgende:

Wirkung kleinerer Mengen. (40—60 mg pro Kilogr. Körpergewicht)	Normale Taube	Leicht asphyktische Taube	Hochgradig asphykt. Taube
a. Narkose	mässig	herabgesetzt (resp. verspätet)	sehr herabgesetzt
b. Herabsetzung der Respirationsfrequenz	positiv	positiv	positiv
c. Krämpfe	gering	gering	gering
Wirkung grösserer, fast letaler Mengen (400 mg pro Kilogramm Körpergewicht)			
a. Narkose	gering	gering	gering
b. Herabsetzung der Respirationsfrequenz	deutlich	mitunter, vorübergehend	mitunter, vorübergehend
c. Krämpfe	gering	wechselnd	wechselnd
d. Mortalität	gering	constant	constant
[Körpertemperatur]	[herabgesetzt]	[nicht constant herabgesetzt]	[nicht constant herabgesetzt][2])

3. Strychnin. Die von Claude-Bernard bei asphyktischen Vögeln beobachtete Verspätung des Auftretens der Strychninkrämpfe gilt bei der Taube nur für die hochgradige Asphyxie. Dieselbe ist im Allgemeinen weit geringer als die bei Morphin und Apomorphin wahrgenommene Herabsetzung der Giftwirkung. Die leicht asphyktische Taube reagirt im Gegensatz zur hochgradig asphyktischen schneller und intensiver auf die Strychninapplication als die normale. Ausserdem ist die bei der hochgradigen Asphyxie beobachtete Ab-

1) Taube 337 g, Körpertemperatur 41,7°, Respirationsfrequenz 40. Bauchlage fehlte, nach der Herausnahme aus der Glasglocke — 30 Minuten nach Injection — heftige Krämpfe. Körpertemperatur unmittelbar nach diesem Krampfanfall 39,1°. Nachher noch schwächere Krampfanfälle. Respirationsfrequenz nach der Morphiuminjection anfänglich 17. Nach den Krämpfen Bauchlage und leichte Benommenheit. Controlthier 355 g, 42,5° C., 34 Resp.; Bauchlage nach 3 Minuten, keine Krämpfe. Körpertemperatur nach 40 Minuten: 38,3° C.

2) In einem der Versuche sehr erhöht.

schwächung resp. Verspätung der Krampfwirkung so gering, dass unter diesen Umständen sogar in seltenen Fällen eine Erhöhung der Strychninwirkung in die Erscheinung treten kann (es trat z. B. in einem Versuche beim asphyktischen Thier der erste Anfall nach 5, beim normalen nach 7 ½ Minuten auf). Im Gegensatz zu diesen Ausnahmefällen verhielt ein sehr voluminöses Thier sich nach 1 ½ stündigen Glockenaufenthalt vollständig wie ein kleines, in hochgradiger Asphyxie versetztes.

Die Fehler der Versuchsanordnung, und vor allem die individuellen Verhältnisse, spielen bei den Strychninversuchen eine so erhebliche Rolle, dass Controlversuche mit Glasglocken verschiedenen Rauminhalts (12 und 9 Liter) nothwendig erschienen, unter Application einer und derselben Strychnindose. Diese Giftmenge sollte unter Berücksichtigung der geringen Differenz zwischen toxischen nnd letalen Strychnindosen so klein genommen werden, dass normale Thiere durch dieselbe nur sehr ausnahmsweise getötet werden (1,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht). Eine geringe Erhöhung z. B. bis zu 1,3 mg führt schon mitunter eine tötlichen Ausgang herbei. Ebenso wurde die Dauer der Asphyxie in der kleinen (9 literhaltigen) Glasglocke genau berücksichtigt dadurch, dass der Aufenthalt der Thiere vor der Injection zwischen 80—140 Minuten wechselte. In dieser Weise wurde ein vergleichendes Urtheil über die schneller und langsamer hervorgerufene Asphyxie sowohl für leicht wie für hochgradig asphyktische Thiere ermöglicht. Die intensive, bald eintretende Krampfwirkung der in der 9 literhaltigen Glasglocke gehaltenen Thiere war sehr augenfällig im Gegensatz zu der nicht erhöhten Mortalität und der etwas verringerten Krampfwirkung bei dem in der 11 literhaltigen Glasglocke angestellten Versuche. Die schnell hervorgerufene Asphyxie fördert also die Krampfwirkung und die letale Strychninwirkung. Der Einwand, dass die in der 9 literhaltigen Glasglocke befindlichen Thiere spontane Krämpfe (Asphyxiekrämpfe) dargeboten hätten, wurde durch zahlreiche Controlversuche beseitigt.

Aus den vorhergehenden Versuchen resultiren folgende Schlüsse:

a) Schnabelbewegungen des Apomorphins und narkotisirende Wirkung des Morphins werden durch hochgradige Asphyxie beeinträchtigt, und zwar um so mehr je nach der Schnelligkeit, mit der die Asphyxie ausgelöst wird. Die corticale Wirkung der zwei Gifte wird also ebenso wie durch Abkühlung durch die Asphyxie herabgesetzt. Dieser Einfluss der Asphyxie würde also aus demjenigen der Abkühlung vollkommen gedeutet werden können.

b) Das durch Apomorphin hervorgerufene Erbrechen wird durch leichte Asphyxie gefördert, durch hochgradige, sogar durch schnell hervorgerufene hochgradige Asphyxie beeinträchtigt. Die Reizbarkeit des Brechcentrums hat also nach intensiver Asphyxie ebenso wie nach Abkühlung der Thiere gelitten. Die Erhöhung der Brechwirkung bei leichter Asphyxie steht nur im scheinbaren Gegensatz zu dieser Annahme, indem die Erniedrigung der Körpertemperatur in der Reizungsperiode gewöhnlich noch nicht sehr gross ist, und diese Thiere schon spontan neben einer Reizung des Respirationscentrums, welche sich in Form einer beträchtlichen Zunahme der Respirationsfrequenz offenbart, eine Nausea und Brechneigung darbieten. Letztere ist möglicherweise die Folge der anormalen, das Riechorgan afficirenden, aus der Exspirationsluft und anderer dem Körper entstammenden Riechkörper herkömmlichen Reize (Reflexwirkung u. s. w.).

c) Die Krampfwirkung wird durch leichte Asphyxie nur beim Strychnin gefördert. Beim Morphin treten die Krämpfe auf, sobald die Asphyxie aufgehoben wird, während bei Apomorphin die Krampfwirkung anscheinend nicht verändert zu sein scheint, dennoch auch bei Lüftung der Glasglocke der schnell auftretende paralytische Zustand der Thiere sich in einen Krampfzustand umwandelt. Bei der Application aller drei Giftsubstanzen wird ein deutlicher reizender Einfluss der leichten Asphyxie auf Respiration und Brechreflex beobachtet, so dass die Annahme einer analogen leichten Erhöhung der Disposition zu etwaigen Krampfwirkungen vor der Hand liegt.

Die Krampfwirkung wird durch hochgradige Asphyxie während des Aufenthalts in der Glocke vielleicht etwas herabgesetzt. Die Differenzen der Krampfwirkung abgekühlter und asphyktischer Tauben sind folgende:

Krampfwirkung des	wird durch	Abkühlung	Hochgradige Asphyxie	Leichte Asphyxie
Apomorphins	" "	etwas erhöht	etwas herabgesetzt resp. verspätet	etwas erhöht oder nicht verändert
Morphins	" "	nicht deutlich erhöht, ebensowenig herabgesetzt, also nicht verändert	nicht deutlich erhöht; nur wenn die Thiere in frische Luft versetzt werden	nicht deutlich erhöht; nur wenn die Thiere in frische Luft versetzt werden.
Strychnins	" "	nicht deutlich erhöht	etwas herabgesetzt	deutlich erhöht

d) Die Mortalität. Der Einfluss der leichten Asphyxie auf die Mortalität der drei Gifte ist ein gleichlautender, fördernder,

obschon das Morphium unter diesen Umständen bei weitem am meisten deletär ist. Die Erhöhung der Mortalität hochgradig asphyktischer Tauben wurde nur vollkommen sicher für das Morphin constatirt, wenngleich die Mortalität der mit den zwei anderen giftigen Substanzen behandelten asphyktischen Tauben sicher nicht herabgesetzt ist. Ebensowenig wie zwischen den Veränderungen der Krampfwirkungen hochgradig asphyktischer und abgekühlter Tauben kann eine Uebereinstimmung der Veränderungen in der letalen Wirkung der drei giftigen Substanzen unter den zwei genannten Einflüssen verzeichnet werden. Die Mortalität der abgekühlten Apomorphintauben ist nämlich erhöht, diejenige der abgekühlten Morphintauben nicht; diejenige der hochgradig abgekühlten Strychnintauben ist erhöht. Der Gegensatz dieser drei Veränderungen der Mortalität mit den soeben erwähnten unter dem Einfluss der Asphyxie (hochgradige) zu Stande gekommenen Veränderungen derselben ist ohne weiteres ersichtlich; vor allem was das Morphin anbelangt.

Die sub c) und d) erhobenen Einwände gegen die Vergleichung der asphyxirten Tauben mit hochgradig abgekühlten konnten mittels der bisher erfolgten Versuchsanordnung nicht entkräftet werden. Ausser der die Krämpfe hemmenden, die Respirationsfrequenz herabsetzenden Kohlensäureintoxication sind bei der in der Glasglocke hervorgerufenen Asphyxie noch andere schon erwähnte Momente (Riechkörper, nicht genügende Abkühlung wegen Concentration der Körperwärme im abgeschlossenen Raum, Lüftung der Glasglocke zur Vornahme der Injection und nachher zur Vorbeugung etwaigen Asphyxietodes u. s. w.) im Spiele.

B. Bei diesen im physiologischen Laboratorium zu Utrecht angestellten Versuchen wird die Taube ausserhalb der Glasglocke auf einen Ewald'schen Taubenhalter aufgebunden, so dass nur der Schnabel mittels einer Kautschukkappe durch eine in der Glockenwand befindliche Oeffnung in den Glockenraum hineinragt (vgl. die Figur 4). Die saugnapfähnliche, vorn geöffnete Kautschukkappe wurde, nachdem die Haut des Kopfes und des oberen Halstheiles mit Vaselinlanolin (Paul Bert[1]) bediente sich einer concentrirten Gummilösung) bestrichen war, möglichst sorgfältig über den Kopf der Taube geschoben, so dass das Thier nicht die geringste Beeinträchtigung der Athmung erlitt, so lange man der Zimmerluft freien Zutritt gestattete. Der Rand der Glasglockenöffnung war durch einen

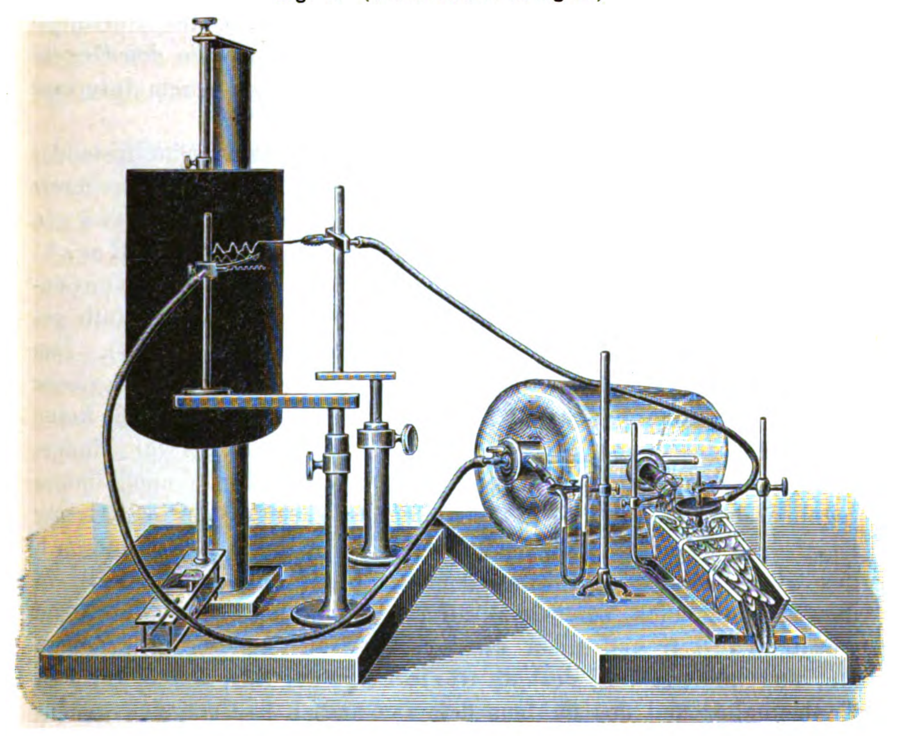
1) Paul Bert, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration. 1870. p. 207, 304, 318.



perforirten Kautschukstopfen verschlossen, in welcher der mit der Kappe bewaffnete Taubenkopf möglichst tief hineinragte.[1])

Der Grösseninhalt der Glasglocke war 10,5 Liter, derjenige der sub A beschriebenen Versuche in der Regel 11 Liter. Das Volumen des Thieres (300—400 ccm) musste hier aber in die Rechnung hineinbezogen werden; die resultirende Raumdifferenz ist also irrelevant.

Fig. 4. (Versuchsanordnung B.)



Diese Versuchsanordnung ist eine ganz andere als diejenige der sub A auseinandergesetzten Experimente. Es musste zunächst von einer Eintheilung in leichte und hochgradige Asphyxie, und zwar nach der Zeitdauer der Glockenathmung in $1^1/_2$ und $2^1/_2$ stündigem Glockenaufenthalt, Abstand genommen werden. Die Fehler

1) Der Kopf und der Hals der Taube wurden nach Einfettung und Application der gut eingefetteten Kappe sicherheitshalber mit einer leinenen Binde überzogen. Mit peinlicher Sorgfalt wurden die Nasenlöcher freigehalten, so dass aus der Versuchsanordnung kein erhebliches Impediment für die Athmung resultiren konnte.

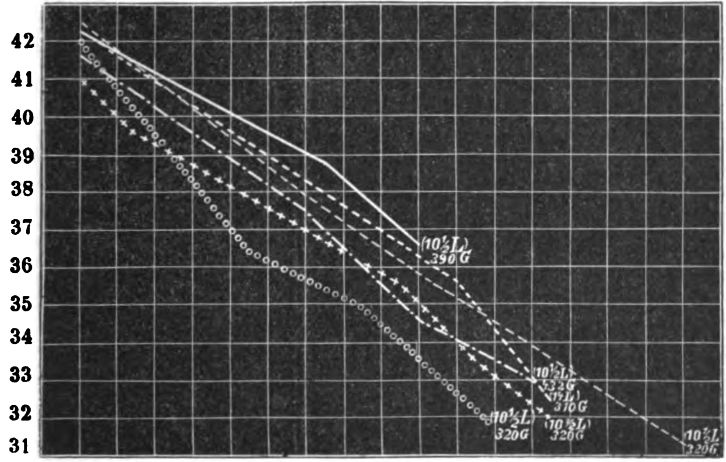
des Luftabschlusses gingen nämlich in den einzelnen Fällen auseinander, so dass die zeitlichen Verhältnisse des Asphyxievorganges in den verschiedenen Versuchen nicht vollkommen dieselben waren. Die zur Auslösung der Asphyxie benöthigte Zeitdauer ist daher nicht in die Betrachtung hineingezogen, vor Allem weil die Verwerthung derselben für das Studium des Einflusses der Asphyxie auf die drei Giftwirkungen mit zu grossen Schwierigkeiten verbunden war. Vielleicht, dass dieselbe für das Studium der bei den meisten dieser Tauben auftretenden eigenthümlichen Veränderungen des Athmungsrhythmus — es treten gewisse Arhythmien auf, welche den Gegenstand einer anderen Arbeit bilden werden — von grösserem Interesse sein möchte.

Die leichte Asphyxie war hier nicht mit langsam auftretender Erhöhung der Respirationsfrequenz und ebensowenig mit Brechreiz oder Nausea verknüpft. Daher, dass der Grad der Asphyxie in den vorliegenden Versuchen aus dem Grade der Herabsetzung der Körpertemperatur beurtheilt wurde. Gewöhnlich verlief diese Abnahme regelmässig, so dass sie innerhalb gewisser Grenzen willkürlich abgestuft werden konnte (Fig. 5). Das ohne directe Lebensgefahr zu erreichende Maximum war sicher grösser als 10—12° C., wenn auch für den Zweck der Versuche keine grössere Erniedrigung der Körpertemperatur benöthigt war, indem nach der Vornahme der Giftapplication die Asphyxie noch immer regelmässig fortschritt. Die Bedeutung der Temperaturerniedrigung ist also in diesen Versuchen eine andere als diejenige der innerhalb des Glockenraums gehaltenen Taube. Im erstgenannten Fall (in den nachfolgenden Versuchen) athmet das Thier nur seine eigene Ausathmungsluft und nicht die von der Haut gelieferten Producte ein, und kühlt sowohl deshalb wie in Folge der Körperlage auf dem Taubenhalter und des Fehlens der von aussen her vor sich gehenden Wärmezufuhr schneller ab. Die bei der normalen Taube durch die Ruhe auf dem Taubenhalter in passiver Haltung nach 3 bis 4 Stunden hervorgerufene Herabsetzung der Körpertemperatur war unbedeutend (Minimum 0,1° C., Maximum 1,6° C.). Für die asphyktische Taube wird natürlich der die Herabsetzung der Körpertemperatur fördernde Einfluss der passiven Körperhaltung um etwas grösser ausfallen, wenn auch nicht geleugnet werden kann, dass vielleicht die Athmungsluft bei diesen Thieren eine höhere Temperatur hat als diejenige normaler Tauben.

Die Körpertemperatur einer schweren Taube (Fig. 5) sank in einer 10½ literhaltigen Glasglocke nach 1½ Stunden um 5,6° C.,

diejenige einer noch schwereren in 2 Stunden um 8,6° C.; die Erniedrigung der Körpertemperatur zweier kleinerer Thiere betrug nach 108 resp. 125 Minuten 10 resp. 9° C. Die Grösse der Taube schien hier also nicht denselben Einfluss auf die Schnelligkeit, mit welcher die Herabsetzung der Körpertemperatur zu Stande kommt, wie bei den innerhalb der Glasglocke gehaltenen Thieren auszuüben. Der Einfluss des Volumens der Glasglocke war ebenfalls nicht erheblich: in der 14½ literhaltigen Glasglocke betrug die Erniedrigung der Körpertemperatur nach 125 Minuten sogar 9,8° C. Im Uebrigen werden die Thiere, welche dem möglichst minimalen schädlichen Raum in

Fig. 5. Körpertemperatur einiger Tauben während der durch Athmung in einer Glasglocke hervorgerufenen Asphyxie.



Zeit in Minuten
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170

der Kopfkappe zu überwinden haben, sowie diejenigen, bei welchen zwischen Haut und Kopfkappe noch etwas Luft Zutritt hat, der Asphyxie am längsten Widerstand leisten können. Wegen des schädlichen Raums wird die Luftbewegung jedenfalls bei den fixirten Tauben geringer ausfallen als bei den in der Glasglocke freistehenden Thieren, so dass Erstere in dieser Beziehung weniger günstigen Bedingungen ausgesetzt sind. Dieser eigenartige Fehler der Versuchsanordnung bedingt höchstwahrscheinlich die unmittelbar nach der Fixation der Thiere mittels der Kopfkappe an dem Glockenraum erfolgende bedeutende Beschleunigung der Respirationsfrequenz.

Die Veränderungen der Respiration sind durch das Fehlen eines sich allmählich entwickelnden Accelerationsstadiums gekennzeichnet. Sofort nach dem Abschluss des Schnabels in der Glocken-

öffnung geht die Athmungsfrequenz bedeutend in die Höhe, und diese Erhöhung klingt nur allmählich wieder ab. Im Uebrigen verhält sich mit fortschreitender Asphyxie die Respirationscurve (aerographisch erhalten) derjenigen der in der Glocke verweilenden Thieren analog. Der Vergleich der Respirationsfrequenz zweier männlicher Tauben gleichen Körpergewichts ergiebt folgende Zahlen:

	Taube innerhalb der Glasglocke	Taube ausserhalb der Glasglocke
Normale Athmungsfrequenz	28	35—40 (gebunden)
Unmittelbar nach Anfang des Versuchs	28	73[1])
Nach 5 Minuten	28	54[2])
" 12 "	—	54
" 22 "	—	58
" 35 "	52	—
" 45 "	—	52
" 60 "	80	36—43
" 75 "	100	29
" 90 "	96	—
" 100 "	—	23
" 110 "	—	20
" 120 "	60	—
" 133 "	—	18
" 145 "	48	—

Sofort nach dem Zustandekommen der Communication zwischen Taube und Glockeninhalt ändert sich also die Athmungsfrequenz, sogar in denjenigen Fällen, in welchen neben dem Schnabel noch ein wenig frische Luft eingeathmet wird. Die colossale Beschleunigung der Athmung klingt bald etwas ab, während die einzelnen Respirationsbewegungen ausgiebiger werden. Diese Besserung rührt vielleicht von der Anpassung der Athmung an die neuen Verhältnisse her, so dass nicht nur der nachtheilige Einfluss des schädlichen Raums, sondern auch die Zahl der durch Berührung der Nasenöffnung (Abwehrbewegungen u. s. w.) hervorgerufenen mechanischen Reizwirkungen nach und nach geringer wird. Nach einiger Zeit athmen die Thiere im Grossen Ganzen regelmässig, ergeben dennoch periodische Verspätungen resp. Intermissionen, leichte Unregelmässigkeiten der Athmung, welche sowohl durch die Ocularinspection wie auch durch die Respirationscurve demonstrirt werden können. Paul Bert war schon mit dieser Dyspnoe der Vögel bei Athmung aus einem Luftbehälter, sogar wenn die Athmung durch die Trachealcanüle vor sich ging und das Glockenexperiment nur zeitweilig zur

1) Kappe noch nicht vollkommen abgeschlossen.

2) Vollständiger Abschluss des Kopfes, das Wassermanometer hat constantes Niveau.



Registrirung derselben verwendet wurde, bekannt. Es handelt sich hier offenbar grösstentheils um eine subjective Dyspnoe, welche in hohem Maasse, wie auch schon von P. Bert hervorgehoben wurde, von der Individualität der Thiere abhängig ist; während einzelne Thiere kaum andeutungsweise derartige Respirationserscheinungen darbieten, führt die Dyspnoe bei anderen sofort zu heftiger Abwehr-(Würge-?)bewegungen, welche ihrerseits durch Auslösung mechanischer Reizwirkung die Dyspnoe fördern.

Nach dieser Erläuterung wird man sich über den in der Fig. 6 niedergelegten Verlauf der Respirationsfrequenz der Taube nicht wundern. Zu Anfang der Curve war die Kappe schon möglichst fest angeschlossen. Nach und nach erfolgt eine Abnahme der Respirationsfreqnenz, welche in der 10½ literhaltigen Glocke bis zu nor-

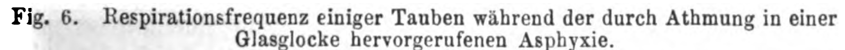
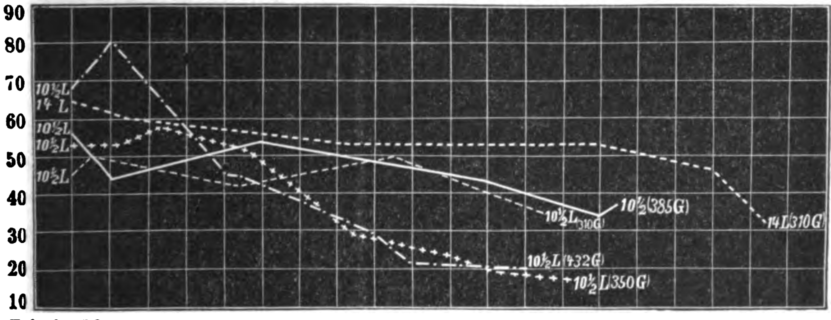


Fig. 6. Respirationsfrequenz einiger Tauben während der durch Athmung in einer Glasglocke hervorgerufenen Asphyxie.



Zeit in Minuten:
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190

malen, ja sogar zu subnormalen Zahlen führt. In der 14 literhaltigen Glocke hingegen blieb die Respirationsfrequenz längere Zeit constant, so dass die asphyktische Athmung erst sehr spät in die Erscheinung trat (nach 140—170 Minuten). Die zuerst frequente Athmung (Frequenz 65), welche also um zweimal frequenter war als diejenige der normalen Taube, war nach 3 Stunden bis auf die Hälfte (32), also bis zur Norm, herabgesunken.

Die Athmungsfrequenz beansprucht bei dieser Versuchsanordnung nicht denselben Werth wie in den früheren Versuchen, wenn auch im weiteren Verlauf die langsamen mühsamen Exspirationen in beiden Fällen in derselben Weise auftreten; das Stadium der schweren Asphyxie ist also bei den ausserhalb der Glocke befindlichen Tauben mit ebenso grosser Sicherheit zu präcisiren wie bei den anderen.

Nausea und Erbrechen haben vollständig gefehlt und zwar nicht nur der Unmöglichkeit der Auslösung des Brechactes halber, wie durch Controlversuche erwiesen wurde. Beim Aufenthalt der Tauben innerhalb der Glocke scheint also durch das Vorhandensein von Riechkörpern das Erbrechen zu Stande zu kommen. Die Luft der Glasglocke hatte, wenn die Tauben nur in derselben athmeten, nicht den entschieden widerlichen Geruch derjenigen, in welcher die Thiere sich 2 Stunden aufgehalten hatten. Vielleicht üben diese olfactorischen Reize — welchen auch bei der menschlichen Asphyxie eine grosse Rolle zukommt — bei den innerhalb der Glasglocke befindlichen Tauben einen sehr wichtigen Einfluss auf die Athmungsfrequenz aus und wird die Erhöhung derselben in der Reizungsperiode der Asphyxie zum grösseren Theile durch die Geruchsimpulse hervorgerufen. Diese allmählich auftretende Erhöhung der Frequenz kann nicht die Folge der Kohlensäureeinathmung sein; letztere ist ja in beiden Versuchsanordnungen dieselbe, ebenso wie im Grossen Ganzen die zur Auslösung einer hochgradigen Asphyxie erforderliche Dauer des Glockenaufenthalts und in derselben Weise wird auch die Erniedrigung der Körpertemperatur in der ersten Periode des Versuchs in beiden Fällen geringere Differenzen ergeben als in der zweiten Periode. In der Regel ist die Dyspnoe, d. h. die Erschwerung der einzelnen Athmung, in beiden Versuchsreihen nach 2½ Stunden in der 10½ resp. 11 literhaltigen Glasglocke hochgradig, nur geht die in diesem Zeitpunkt wahrgenommene Respirationsfrequenz insofern auseinander, dass dieselbe bei den ausserhalb der Glocke gehaltenen Thieren weit geringer ist als bei den anderen.

1. Was das Apomorphin anbelangt, so sind nur die Krampfwirkung — welche für uns im Vordergrunde des Interesses gelangt war — und die deletäre Wirkung bei den asphyktischen Thieren verfolgt worden. Der Kopf der normalen Controlthiere wurde in diesen, sowie in den folgenden Versuchen mit einer in horizontaler Haltung fixirten Kopfkappe versehen, so dass bei den ebenfalls auf einen Ewald'schen Taubenhalter fixirten Controlthieren möglichst dieselben äusseren Bedingungen erfüllt waren wie bei den asphyktischen Tauben.

Die Application des Apomorphins bei der in obengenannter Weise ausserhalb der Glasglocke asphyktisch gemachten Taube ruft wie beim normalen Thier Erniedrigung der Körpertemperatur und der Respirationsfrequenz herbei. Erstere bleibt immer innerhalb der durch die Asphyxie selbst zu erreichenden und mit dem Leben der Thiere zu vereinbarenden Grenzen. Vor Allem aber kann der er-

niedrigende Einfluss des Apomorphins auf die Körpertemperatur der asphyktischen Thiere bei dieser Versuchsanordnung constatirt werden. Dieselbe war bei sehr grossen Apomorphingaben, welche starke Krämpfe hervorriefen, geringer als bei mittleren Giftmengen. Daher musste bei der Application sehr grosser Apomorphinmengen die Erniedrigung der Respirationsfrequenz als das am constantesten auftretende Symptom herangezogen werden.

Die deletäre Wirkung des Apomorphins war bei den asphyktischen Thieren überaus gross; eine Erhöhung der Krampfwirkung konnte im Gegentheil nicht constatirt werden, namentlich solange die Asphyxie, die Athmung aus dem Behälter fortgesetzt wurde. Nach der Application minimaler letaler, resp. maximaler toxischer Giftmengen wurde folgendes Resultat erhalten:

	Normal	Abgekühlte Taube	Asphyktisch ausserhalb der Glocke	Hochgradig asphyk. innerhalb der Glocke
Krämpfe	constant	geringe Erhöhung	geringe Erhöhung (?)	etwas herabgesetzt
Mortalität	öfters	Erhöhung	Erhöhung	nicht herabgesetzt

Sogar bei den zwei nach kurzer Zeit verendeten asphyktischen Tauben (Nr. 3 und 6) waren die Krämpfe auffallend gering, wenn auch vielleicht etwas grösser als bei den normalen Thieren Nr. 1 und Nr. 7; bei Nr. 3 traten wie bei Nr. 1 kurze Zuckungen auf, während bei Nr. 6 nicht genau ausgesagt werden konnte, ob man es mit activer Bewegung oder mit Krampf zu thun habe. Die bei den normalen Thieren letale Giftmenge war höher als 150 mg pro Kilogramm Körpergewicht, diejenige der asphyktischen Thiere lag bei hochgradiger Asphyxie sogar unter 100 mg (Vers. 4), während leicht asphyktische Tauben (Vers. 5) sogar einer Giftmenge von 150 mg nicht erlagen.

Die bei den hochgradig asphyktischen Tauben durch die Application sehr grosser Apomorphinmengen hervorgerufene Erhöhung anstatt Erniedrigung der Körpertemperatur wird durch einen Versuch demonstrirt, in welchem die Krämpfe heftiger waren als bei geringer Asphyxie.

2. Morphin.

Auch für dieses Gift gilt der nämliche Einfluss der Asphyxie: sehr erhöhte Mortalität, nur mitunter deutliche Erhöhung der Krampfwirkung während der Glockenathmung. Nach der Entfernung der Kopfkappe treten bei den Morphinthieren ebenso wie bei den Apomorphinthieren zeitweilig Krämpfe auf. Der Tod erfolgt nach Morphininjectionen in der Regel so spät, dass von

einer fortwährenden Beobachtung der Versuchsthiere abgesehen werden muss; der kürzeste Termin war 26 Minuten (Tod in heftigem Krampfanfall während der Periode der Glockenathmung, Versuch 5); der grösste 26 Stunden für die asphyktischen Thiere, 36 Stunden für die normalen Thiere.

Der Tod erfolgte bei einem hochgradig asphyktischen Thier (Abkühlung 8° C., Versuch 5) schon nach Application von 343 mg pro Kilogramm Körpergewicht, also nach Verabreichung einer beträchtlich unter der minimalen letalen Giftmenge liegenden Dosis (normaliter erfolgt der Tod nicht bei 400, regelmässig bei 500 mg und höher, das normale Controlthier verendete nach Injection von 533 mg pro Kilogramm Körpergewicht erst nach 36 Stunden); bei einer etwas weniger asphyktischen Taube (Abkühlung 5,6° C.) trat der Tod nach Application von 338,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht nach 35 Minuten ein und wurden Krämpfe schon nach 15 Minuten wahrgenommen. Alle asphyktischen Thiere (Giftmengen 338,5 mg bis 450 mg pro Kilogramm Körpergewicht, Abkühlung 5° bis 10° C.) sind verendet. Die Herabsetzung der Körpertemperatur hatte zu Ende des Versuches, nach dem Tode des Thieres, resp. im Augenblick der Lösung der Kopfkappe, noch zugenommen (um 2° bis 5,4° C.), so dass die totale Herabsetzung in diesem Augenblicke zwischen 8,2° und 13,2° schwankte, Körpertemperaturen also bis zu 29° und 30° C. erreicht waren. Dennoch stimmen die Ergebnisse bei abgekühlten und asphyktischen Tauben nicht untereinander (minimale letale Giftmenge):

	Normal	Abgekühlte Taube	Asphyktisch ausserhalb der Glocke	Hochgradig asphykt. innerhalb der Glocke
Krämpfe	constant	wie normal	mitunter erhöht [1]	wie normal [2]
Mortalität	öfters	nicht erhöht	sehr erhöht	sehr erhöht

Die Ursache dieses (scheinbaren) Widerspruches liegt höchstwahrscheinlich in den Fehlern, mit welchen die Abkühlungsversuche behaftet sind: die Morphinwirkung geht bei der Taube in der Regel noch etwas träger von statten als die Apomorphinwirkung, so dass die abgekühlten Tauben schon lange wieder hergestellt sind, bevor von einer Krampfwirkung des Morphins die Rede sein kann; im Gegentheil geht die Körpertemperatur der asphyktischen Tauben,

1) Nach Zutritt frischer Luft beträchtlich erhöht, sonst in den meisten Fällen weniger heftig, mitunter ganz fehlend.

2) Tod nur innerhalb der Dauer der Glockenathmung. Ursache des Todes bei diesen Versuchen also nicht immer sicher anzugeben.

vor allem der ausserhalb der Glasglocke gehaltenen Thiere, nach der Morphinapplication noch mehr herunter, so dass bei denselben factisch im Augenblick der Morphinkrampfwirkung die Körpertemperatur weit niedriger ist als bei den eigentlichen abgekühlten Tauben, die aus äusseren Gründen einer länger dauernden Abkühlung nicht Widerstand leisten können. Die mit der Asphyxie einhergehende Abkühlung wird offenbar viel längere Zeit ohne nachweislichen Schaden ertragen. Sobald nun die Asphyxie aufgehoben wird, wird wie bei den Apomorphinthieren der Krampf dieser hochgradig abgekühlten Tauben ausgelöst, sei es unter dem Einfluss des respiratorischen Reizes der frischen Luft, sei es durch die Wirkung des Giftes allein, welche letzterenfalls durch Asphyxie hintangehalten, gehemmt wurde. Die Analogie des Verhaltens der asphyktischen Tauben dem Apomorphin und dem Morphin gegenüber ist gross, so dass höchstwahrscheinlich die Abkühlung als gemeinschaftliches Agens im Spiele sein wird.

Bei beiden Giften ist offenbar die Abkühlung der Thiere, sowohl wenn sie innerhalb wie ausserhalb der Glasglocke gehalten sind, das deletäre Agens; dasselbe offenbart sich sofort nach dem Aufhören des asphyktischen Zustandes durch Krampfwirkung. Der asphyktische Zustand an und für sich scheint also die Krampfwirkung nicht zu begünstigen, nur die demselben anhaftende Erniedrigung der Körpertemperatur, welcher höchstwahrscheinlich auch die Erhöhung der deletären Wirkung dieser Gifte zu Schulden kommt.

3. Strychnin.

Für dieses Gift gilt die bei den abgekühlten Thieren konstatirte Erhöhung der Mortalität in unzweideutiger Weise: von sechs asphyktischen Tauben starben nach Injectionen von 1,16 bis 1,3 mg Strychnin pro Kilogramm Körpergewicht (Abkühlung 3,6° bis 11,6° C.) vier; von letzteren waren drei intensiv abgekühlt (um 8,6°, 10° und 11,6° C), während 5 Controlthiere nach Injection von 1,15 bis 1,5 mg am Leben blieben. Die Krampfwirkung war bei den asphyktischen Tauben ohne Zweifel erhöht, und der Tod erfolgte noch während der asphyktischen Periode, so dass die Körpertemperatur der Thiere noch um ein paar Grade erniedrigt wurde (Körpertemperatur sofort nach dem Tode um 5°, 11,2°, 12,2° und 14,4° C. herabgesetzt). Die Krämpfe wurden vollkommen als Folge des Einflusses der Asphyxie auf die Strychninwirkung aufgefasst, wenn nicht die Strychninwirkung an und für sich die asphyktischen Thiere in Unruhe versetzte und die auf die Nasenschleimhaut einwirkenden

Reize zu fördern im stande war. Das Controlthier erleidet nach übereinstimmenden Versuchen keine Belästigung durch die Kopfkappe bei der Strychninwirkung, das asphyktische Thier hingegen zeigt schon a priori eine etwas intermittirende Athmung, welche bei der Strychninkrampfwirkung die Auslösung der Krämpfe durch die zeitweilig auftretenden geringen mechanischen Reize fördern kann.

Für die minimale letale Giftmenge gilt Folgendes:

	Normal	Abgekühlte Taube	Asphykt. Taube ausserhalb der Glocke	Hochgradig asphykt. Taube innerhalb der Glocke
Krämpfe	constant	nicht erhöht	erhöht	etwas herabgesetzt
Mortalität	mehrmals	deutlich erhöht	erhöht	nicht herabgesetzt (mehrmals)

Der Vergleich des Verhaltens der freistehenden, innerhalb der Glasglocke hochgradig asphyktischen, mechanischen Reizen nicht ausgesetzten Tauben mit den ausserhalb der Glocke aufgebundenen Thieren ergiebt, dass die Mortalität der ersteren ungefähr derjenigen normaler Tauben entspricht, vielleicht sogar etwas beträchtlicher ist als diejenige der normalen, auf dem Ewald'schen Taubenhalter aufgebundenen, mit Kopfkappe versehenen Thiere: Die Strychninmortalität hängt gewöhnlich mit der Strychninkrampfwirkung innig zusammen; in den meisten Fällen, in welchen Krampfwirkung fehlt, ist also keine (Erhöhung der) Mortalität zu erwarten. Nach sehr energischer Abkühlung aber hatte, obgleich die Krampfwirkung nicht erhöht war, dennoch die Mortalität zugenommen. Ein Theil der bei den asphyktischen Tauben wahrgenommenen Erhöhung der Mortalität soll also — vor allem bei den ausserhalb der Glasglocke gehaltenen Thieren — der Abkühlung zugemuthet werden.

Schlussbetrachtungen.

1. Die durch die Asphyxie bei Tauben hervorgerufene Herabsetzung der corticalen Apomorphin- und Morphinwirkungen und diejenige der Brechwirkung des Apomorphins sind vollkommen aus der mit der Asphyxie der Versuchsthiere einhergehenden Erniedrigung der Körpertemperatur zu deuten. Die hochgradige Asphyxie erhöht also wie die Abkühlung (abgesehen von den früher beschriebenen Einflüssen der leichten Asphyxie) die Immunität der Taube gegen die Wirkung mässiger Apomorphin- und Morphinmengen.

2. Die unter dem Einfluss der Asphyxie bei Tauben auftretenden Veränderungen der Krampfwirkungen des Apomorphins, des Morphins und des Strychnins haben wahrschein-

lich ihren Grund in der Zusammenwirkung der Kohlensäureintoxication und der Abkühlung; erstere ruft eine Hemmung der Krampfwirkung hervor, welche mitunter durch die Herabsetzung der Körpertemperatur theilweise oder vollständig neutralisirt werden kann, so dass erst nach dem Versetzen der Thiere in frischer Luft die krampferregende Wirkung der Abkühlung deutlich in die Erscheinung tritt.

Indessen ist die Strychninkrampfwirkung schon im Verlauf der Glockenathmung deutlich erhöht; beim Strychnin sind die mechanischen Reize des Kopfes bei der nach Strychninapplication auftretenden Unruhe des Thieres vollkommen im Stande, eine Erhöhung der Krampfwirkung hervorzurufen.

Diese krampffördernde Wirkung fehlte anderseits in den mit künstlicher Erniedrigung der Körpertemperatur einhergehenden Morphiumversuchen (Bd. 35) deshalb, weil die Krampfwirkung des Morphins nur sehr langsam erfolgt, so dass die Körpertemperatur der Taube im Augenblicke der Krampfwirkung schon wieder fast zur normalen herangestiegen war, im Gegentheil zu den aus der Glocke athmenden Tauben, deren Körpertemperatur nach der Morphinapplication noch fortwährend in Abnahme begriffen war.

3. Die deletäre Wirkung dieser Gifte wird unter dem Einfluss der Asphyxie constant erhöht, obgleich die Asphyxie zwar hochgradig war, indessen nur selten, ebensowenig wie die unter diesen Umständen applicirte Giftmenge, an und für sich den tödtlichen Ausgang herbeiführte.

Die Immunität der Taube gegen die Wirkung sehr grosser Mengen der genannten Gifte wird also durch Asphyxie sehr herabgesetzt, wie folgendes Schema noch erläutert:

Einfluss der:	Abkühlung		Asphyxie A (Taube innerhalb der Glocke)		Asphyxie B (Taube ausserhalb der Glocke	
auf die	Krampfwirkung	Mortalität	Krampfwirkung	Mortalität	Krampfwirkung	Mortalität
des Apomorphins	geringe Erhöhung	Erhöhung	geringe Herabsetzung	geringe Erhöhung	keine deutl. Veränderung (geringe Erhöhung?[1])	Erhöhung
Morphins	keine Erhöhung[2])	keine Erhöhung[2])	keine Erhöhung[1])[3])	Erhöhung	mitunter Erhöhung[1])	Erhöhung
Strychnins	keine Erhöhung	Erhöhung	geringe Herabsetzung	geringe Erhöhung(?)	Erhöhung[4])	Erhöhung

1) Nach Zutritt frischer Luft mehrmals beträchtliche Erhöhung.
2) Thiere im Augenblicke der Krampfwirkung fast wieder normal.
3) Bei schneller hervorgerufener Asphyxie sehr erhöht (bei Apomorphin sind keine Versuche mit schnell hervorgerufener Asphyxie vorgenommen.
4) Mechanische Reize des Kopfes durch die Kopfkappe im Spiele.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



X.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Untersuchungen über den Nucleïnstoffwechsel.

(II. Mittheilung.)

Von

Dr. Otto Loewi, Assistent.

I. Einleitung.

In einer früheren Mittheilung*)[1]) von mir wurde festgestellt, dass der Ersatz von Fleisch in der Nahrung durch eine dessen Stickstoffgehalt entsprechende Menge von Kalbsthymus ein Absinken der Harnstoffausscheidung zur Folge hat. Es blieb zu untersuchen, ob unter dem Einfluss der Thymus einer der normalen Componenten des sogenannten Stickstoffrestes in vermehrter Menge austritt, woran der Reichthum der Thymus an Extractivstoffen konnte denken lassen, oder ob ein bislang übersehenes Abbauproduct der Nucleïne im Harn auftritt. Da es mir nur auf die Prüfung letzterer Möglichkeit und ihrer Allgemeingiltigkeit für die Nucleïne ankam, stellte ich Fütterungsversuche mit Nucleïnen verschiedener Herkunft an. Mit der zwecks Feststellung der Resorptionsgrösse nothwendigen Stickstoffbilanz verband ich eine Phosphorsäurebilanz, um wowöglich einige Lücken in unserer Kenntniss vom Schicksal der Nahrungsnucleïne im Thierorganismus auszufüllen; sie betreffen nicht nur die Endproducte des Nucleïnumsatzes, sondern auch Art und Grösse der Aufnahme vom Darm aus, sowie die weitere Verwerthung im Körper. Die Entdeckung vermehrter Harnsäureausscheidung nach Nucleïnzufuhr hat derart das Interesse der Forscher gefesselt, dass fast sämmtliche vorliegende Untersuchungen über die Stellung der Nucleïne im Stoffwechsel dieser einen Beziehung gelten. Von vornherein lässt sich aber gar nicht sagen, ob nicht den Nucleïnen, die nach

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Litteraturverzeichniss.

ihrer chemischen Zusammensetzung und ihrer Vertheilung im Körper eine Sonderstellung unter den Eiweisskörpern einnehmen, im Stoffwechsel ebenfalls eine Sonderstellung zukommt, die vielleicht von grösserem physiologischem Interesse ist als ihre Beziehungen zur Harnsäurebildung. Auf alle Fälle versprach die gleichzeitige Verfolgung von Stickstoff- und Phosphorsäure bei geeigneter Versuchsanordnung einigen Aufschluss über den Modus des Eiweissansatzes im Allgemeinen, über die Bedeutung organischen Phosphors für die Nucleïnbildung im Besonderen.[2])

Litterarische Belege und Gesichtspunkte, die im Einzelnen den Gang der Untersuchung bestimmten, werden der Einheitlichkeit der Darstellung zu Liebe im Anschluss an die eigenen Versuche gebracht werden.

II. Ueber Nucleïnbildung im Thierkörper und ihre Beziehungen zu den Nahrungsnucleïnen.

Die Frage nach der Bedeutung der Nahrungsnucleïne*) für die Nucleïnbildung im Körper hat eine gesonderte Bearbeitung noch nicht gefunden. Ihre Entscheidung ist von principieller Bedeutung, weil sie Anhaltspunkte dafür liefert, ob es möglich ist, den Ansatz oder Umsatz specifischer Zell- oder Organbestandtheile durch die Nahrung zu beeinflussen. Die Frage, ob solche Bestandtheile, wenn sie in der Nahrung geboten werden, ohne Weiteres „ins Blut, ins Mark, in die Knochen“ gehen und direct assimilirt werden, steht offen. Die Untersuchungen in dieser Richtung sind erschwert und die Ergebnisse vieldeutig, weil der Organismus in hohem Maasse die Fähigkeit besitzt, in der Nahrung gebotenes oder aus dem eigenen Zerfall herrührendes Material umzuprägen und für seine Zwecke zu verwerthen.

Es fehlt nicht an Beobachtungen, die darauf hinweisen, dass der Organismus zur Aufrechterhaltung seines Nucleïnbestandes nicht auf vorgebildete Nucleïne angewiesen ist, sondern zur Umwandlung andersartiger Gruppen in Nucleïnbestandtheile und zur Synthese dieser zu echten Nucleïnen befähigt ist.

Miescher[3]) hat sichergestellt, dass beim Rheinlachs aus der „Liquidation“ der Rumpfmusculatur stammende Phosphorverbindungen, in Form von Lecithin zu den Geschlechtsorganen geschafft, dort für die Nucleïnbildung Material liefern.

Kossel[4]) zeigte, dass aus dem Hühnerembryo durch Säure-

*) Mit „Nucleïn“ wird im Folgenden lediglich das sogen. „echte Nucleïn“ bezeichnet, im Gegensatz zu den „Paranucleïnen“.

behandlung sich Nucleïnbasen abspalten lassen, die aus dem unbebrüteten Ei durch dieselbe Behandlung nicht zu gewinnen sind.

Burian und Schur[5]) fanden in wochenlang mit Milch ernährten Hündchen mehr Nucleïnbasen als in Thieren aus demselben Wurf sofort nach der Geburt. Da die in der Milch ermittelte Basenmenge zur Erklärung der Zunahme nicht ausreicht, nehmen die Autoren an, dass eine Atomgruppe im Milcheiweiss in die Basengruppe des Nucleïns umgewandelt wird. Ist dieser Schluss auch nicht streng bewiesen, da wir, wie Schmiedeberg[6]) und His[7]) kürzlich zeigten, die Bedingungen zur völligen Gewinnung der Basen aus Geweben noch nicht entfernt beherrschen, so machen doch die Versuche, namentlich im Zusammenhang mit den genannten Beobachtungen Miescher's und Kossel's, sehr wahrscheinlich, dass auch das Säugethier sein Nucleïn synthetisch bilden kann.

Immerhin könnte auch den Nahrungsnucleïnen eine wesentliche Bedeutung für die Ernährung zukommen. Kossel[8]) ist der erste, der diesem Gedanken in der Arbeit eines Schülers Ausdruck verlieh. Er machte wahrscheinlich, dass verfütterte Nucleïnsäure als solche resorbirt wird, und wies daraufhin, dass die Möglichkeit, dem Organismus Phosphor in Nucleïnverbindungen zuzuführen, für dessen Ernährung von Bedeutung sein könne. Röhmann[9]) nahm den Gedanken auf und verallgemeinerte ihn, indem er anderen phosphorhaltigen Eiweisskörpern (Caseïn) dieselbe Bedeutung zuerkannte: sie könnten vielleicht für das Kernleben dieselbe Rolle spielen wie anderes Eiweiss für das Protoplasma. Die noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen des genannten Autors und seiner Schüler scheinen unter anderem zu ergeben, dass organisch gebundener Phosphor eher zum Ansatz gelangt als anorganisches Phosphat. Es bleibt aber unentschieden, in welcher Form dieser Ansatz stattfindet und welchen Bestandtheilen des Körpers er zu Gute kommt. Er kann ebensogut wie die Nucleïne auch das Protagon, die Lecithine u. s. w. betreffen.

Soll entschieden werden, ob Nucleïn als solches zum Ansatz gelangt, so muss in erster Reihe gezeigt werden, dass Nucleïn als solches und nicht in Form etwaiger Spaltungsproducte resorbirt wird; ferner müssen Bedingungen gewählt werden, wobei die Verwerthung des resorbirten Materials zum Ersatz anderer Körper nicht in Frage kommen kann. Der Hungerversuch ist darnach ausgeschlossen; dabei schmilzt allerhand Gewebe ein, das ersetzt werden muss.

Ich ging daher vom Stickstoffgleichgewicht aus und wählte eine Versuchsanordnung, wobei wir ebenfalls Ansatz von zugeführtem Eiweiss erzielen. Steigert man nämlich bei bestehendem Stickstoff-

gleichgewicht plötzlich die Eiweisszufuhr brüsk, so wird Stickstoff zum Ansatz gebracht, bis nach einigen Tagen wieder Gleichgewicht eintritt. Wie und wo diese Retention stattfand, ist bis jetzt dunkel. Einer der besten Kenner des Stoffwechsels, Friedrich Miescher[10]), schreibt: „Ich hoffe den Nachweis führen zu können, dass dies Organ (die Leber) nicht nur für Kohlehydrate, sondern auch für Eiweiss und Phosphorsäure als Conto-Correntbank dient, wo der Ueberschuss von Vorrathseiweiss einstweilen aufgespeichert wird, aber auch rasch wieder liquidirt werden kann.“ von Noorden[11]) äussert eine ähnliche Anschauung: er meint, dass das retinirte Eiweiss theils in Blut und Lymphe verweilt, theils als Reservematerial analog dem überschüssigen Glykogen als todter Zelleinschluss aufbewahrt wird. Demgegenüber betont Bornstein[12]), wie mir scheint, mit Recht, dass sich mit dem Ausdruck „todter Zelleinschluss“ ein bestimmter Begriff nicht verbinden lasse. Er befürwortet, dass wir der Zelle, die Kraft besessen hat, Eiweiss anzuziehen, auch die Kraft zutrauen dürfen, es zu organisiren, soweit es nicht für die Kraftleistung verbraucht wird. Wie dem auch sei: sicher ist, dass das ersparte Eiweiss dem Organismus zu Gute kommt; denn es erfolgt keine nachträgliche Ausscheidung.

Im Einzelnen gestaltete sich die Versuchsanordnung wie folgt.

Versuchsperson war ich selbst: 27 Jahre alt, 70 kg schwer. Ich nahm täglich dieselbe, von mir selbst abgewogene Nahrung ein, auf deren gleiche Zusammensetzung die grösste Sorgfalt verwandt wurde. Zu dieser Nahrung wurden an einzelnen, abgegrenzten Tagen Nucleïnpräparate zugelegt.

Die Nahrung bestand aus: 150 g Fleisch, 120 g Butter, 285 g Weissbrot (auf Trockensubstanz berechnet), 6 Eiern, 50 ccm Sahne, 300 ccm Kaffeeabsud, 300 ccm Wein, 600 ccm Bier. Sie wurde in besonderer Weise für den Versuch hergerichtet und in Doppelanalysen N und P_2O_5 ermittelt. Die näheren Angaben sammt Analysenbelegen finden sich im Anhang.

Die Nucleïnpräparate waren folgende:

1. Nucleïn aus Lachssperma.

Frisch aus Basel bezogene reife Lachshoden wurden mit der Hand zerdrückt und die Milch, durch Leinen gepresst, in Wasser aufgeschwemmt. Dann wurde mit Essigsäure gefällt, centrifugirt, decantirt und mehrmals mit Wasser gewaschen, schliesslich die Fällung bis zum Gebrauch unter Alkohol aufbewahrt, dann filtrirt, mit Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet.

Analysen:*)

0,1627 g Substanz = 0,02912 g N = 17,88 Proc.} 17,75 Proc. N.
0,2415 g " = 0,04256 g N = 17,62 " }
1,2915 g Subst. = 0,2346 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,1501 g P_2O_5 = 11,65 Proc. P_2O_5
1,2915 g " = 0,1500 g P_2O_5 = 11,62 Proc. durch Titration ermittelt.

2. Nucleoproteid aus frischem Rindspankreas nach Hammarsten[13]).

Analysen:

0,2517 g Subst. = 0,03836 g N = 15,24 Proc.} 15,255 Proc. N.
0,3044 g " = 0,04648 g N = 15,27 " }
0,1754 g " = 0,2931 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,18759 g P_2O_5 = 8,62 Proc. P_2O_5
2,1754 g " = 0,174 g P_2O_5 = 8,91 Proc. durch Titration ermittelt.

Anm.: Setzt man nach Ausfällung des Proteids aus dem Pankreasdecoct durch Essigsäure in der von Hammarsten[13]) angegebenen Concentration zum Filtrat weiter Essigsäure, so bleibt dies zunächst klar, um nach weiterem Zusatz sich zu trüben und eine feinflockige Fällung zu geben. Bei der Ausfällung mit Salzsäure ist dies nicht der Fall. Es lag ausserhalb des Bereiches der Arbeit, die Beobachtung weiter zu verfolgen.

3. Hefennucleïn: von Grübler bezogen.

Analysen:

0,1582 g Subst. = 0,01764 g N = 11,15 Proc.} 11,40 Proc. N
0,5024 g " = 0,05852 g N = 11,65 " }
2,2481 g " = 0,1939 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,1273 g P_2O_5 = 5,13 Proc. P_2O_5
2,233 g " = 0,12495 g P_2O_5 = 5,59 Proc. durch Titration ermittelt.

4. Nucleïnsäure aus Salmnucleïn.

Als Ausgangsmaterial diente obiges Präparat (1). In der Darstellung hielt ich mich an Miescher's[14]) Vorschriften doch ohne Anwendung von Kälte. Nach viermaliger Extraction mit Salzsäure gab das Filtrat mit Ferrocyankalium keine Trübung mehr.

Analysen:

0,1615 g Subst. = 0,0249 g N = 15,43 Proc.} 15,44 Proc. N
0,1051 g " = 0,01624 g N = 15,45 " }
0,4167 g " = 0,1184 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,07065 g P_2O_5 = 16,95 Proc. P_2O_5
1,111 g " = 0,19012 g P_2O_5 = 17,11 Proc. P_2O_5 durch Titration ermittelt.

Der Koth wurde, mit Ausnahme der Nucleïntage, wo mitunter mehrmalige Defäcation stattfand, täglich einmal nach Entleerung des Nachtharns abgesetzt. Die einzelnen Perioden liessen sich durch abwechselnde Einnahme von Thierkohle und Carmin, in wenig Wasser aufgeschwemmt, scharf abgrenzen. Die einzelnen Kothportionen

*) Die Angaben über die Methodik der Bestimmungen folgen weiter unten.

wurden, mit Schwefelsäure angesäuert, auf dem Wasserbad unter Alkoholzusatz getrocknet und auf einer Mühle zu feinem Staub gemahlen.

In dem so vorbereiteten Koth und in der 24stündigen Harnmenge wurde Stickstoff und Phosphorsäure in Doppelanalysen bestimmt. (Die Belege finden sich im Anhang.)

Der Stickstoff wurde in Nahrung und Ausgaben nach Kjeldahl bestimmt.

Die Phosphorsäure im Harn wurde unter Verwendung von Cochenille als Indicator durch Urantitration bestimmt; bei der Bestimmung in Koth und Nahrung richtete ich mich im Wesentlichen nach den Vorschriften von Neubauer[15]) in der Modification von Röhmann[16]). Im Einzelnen gestaltete sich die Bestimmung folgendermaassen:

Die abgewogenen Mengen (ca. 5 g) Koth oder Nahrung wurden mit 30—50 ccm concentrirter Schwefelsäure ca. 24 Stunden stehen gelassen, darnach unter Zusatz von NH_4NO_3 verbrannt, bis die Flüssigkeit hellgelb geworden war. Dann wurde mit wenig Wasser verdünnt, unter Zusatz von Kupfersulfat oder Cochenille mit NH_3 schwach alkalisch gemacht, mit HNO_3 angesäuert und auf ein bestimmtes Volumen gebracht. Waren zwei Proben abgewogen, so wurden je 50 ccm entnommen und weiter behandelt. Meist begnügte ich mich damit, mit zweimal 50 ccm aus einer Verbrennung die folgende Procedur vorzunehmen. In 50 ccm der aufgefüllten Flüssigkeit wurden 15 g NH_4NO_3 gelöst, das doppelte Volumen (100 ccm) der nach Fresenius[17]) bereiteten Molybdänlösung hinzugefügt, die Mischung auf dem Wasserbad eine Stunde erhitzt, erkalten gelassen, decantirt, schliesslich filtrirt und mit verdünnter Molybdänlösung nachgewaschen, bis $BaCl_2$ das Filtrat auch nach längerem Stehen nicht mehr trübte. Der Niederschlag wurde mit 100 ccm $2^1/_2$ procent. NH_3 ohne Durchlöcherung des Filters in das Becherglas zurückgespritzt und nun wurde tropfenweise mit Magnesiamixtur gefällt. Nach vierstündigem Stehen wurde durch ein aschefreies Filter abfiltrirt und mit $2^1/_2$ procent. NH_3 gewaschen, bis das mit HNO_3 angesäuerte Filtrat auf Zusatz von $AgNO_3$ sich nicht mehr trübte. Filter sammt Niederschlag wurden im Luftbad bei 100^0 getrocknet und in gewogenem Platintiegel, dessen Deckel mit MgO überzogen war, auf dem Bunsenbrenner, bis die letzten Kohlereste verschwunden waren, schliesslich noch einige Minuten über der Gebläseflamme geglüht und gewogen.

Das Wägungsverfahren erwies sich als nothwendig, nachdem Controlanalysen bei der Urantitration des mit H_2SO_4 aufgeschlossenen

Kothes viel zu hohe Werthe ergaben hatten. So fand ich in

Koth I a) 3,43, b) 3,46 } 3,45 Proc. P_2O_5 nach dem Wägungsverf. a) 7,73, b) 7,72 } 7,725 Proc. P_2O_5 mit Urantitration, in

Koth III a) 3,29, b) 3,24 } 3,205 Proc. P_2O_5 nach dem Wägungsverf. a) 7,71, b) 7,77 } 7,74 Proc. P_2O_5 mit Urantitration (bei Anwendung von Cochenilletinctur als Indicator).

Bei dieser Methode stören die grossen Mengen von Ammonsulfat, wie mich ein Versuch belehrte, wo ich nach Zusatz von 7 g dieses Salzes zu 50 ccm Harn 7,5 ccm Uranacetatlösung mehr verbrauchte als ohne Zusatz.

Versuch I. TABELLE I.

Periode	Einnahmen				Ausgaben Harn		Koth p.d.		Summa		Bilanz	
		N	P_2O_5		N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5
I	Standardkost	15,532	3,591	1.	12,796	2,38	1,96	0,94	14,756	3,32	+0,776	+0,27
				2.	13,384	2,43			15,344	3,37	+0,188	+0,22
				3.	14,420	2,49			16,380	3,43	−0,848	+0,16
				4.	14,588	2,53			16,548	3,47	−1,006	+0,12
					13,797	2,46			15,757	3,40	−0,225	+0,19
II	St. K. + 30 g Salmnucleïn	20,857	7,077	5	15,960	3,73	1,62	1,40	17,58	5,13	+3,277	+1,95
III	Standardkost	15,532	3,591	6.	13,881	2,50	1,51	0,72	15,391	3,22	+0,141	+0,37
				7.	14,112	2,48			15,622	3,20	−0,09	+0,39
				8.	13,832	2,50			15,342	3,22	+0,19	+0,37
					13,942	2,49			15,452	3,21	+0,08	+0,38
IV	K. St. + 20 g Pankreasnucleïn	18,694	5,337	9.	14,672	3,04	2,56	1,86	17,232	4,90	+1,462	+0,44
V	Standardkost	15,532	3,591	10.	13,272	2,49	2,22	1,06	15,492	3,55	+0,04	+0,04
				11.	13,720	2,52			15,940	3,58	−0,408	+0,01
					13,496	2,50			15,716	3,57	−0,184	+0,025
VI	St. K. + 30 g Hefennucleïn	19,171	5,245	12.	15,070	3,25	1,68	1,04	16,75	4,29	+2,421	+0,955
VII	Standardkost	15,751	3,637	13.	13,580	2,65	1,86	0,92	15,440	3,57	+0,311	+0,07
				14.	13,286	2,60			15,146	3,52	+0,605	+0,12
				15.	12,992	2,16			14,852	3,08	+0,899	+0,56
					13,286	2,47			15,146	3,39	+0,605	+0,25
VIII	St. K. + 20 g Nucleïnsäure	18,735	7,114	16.	15,120	3,78	1,74	1,76	16,86	5,54	+1,875	+1,574
IX	Standardkost	15,922	3,710	17.	13,320	2,47	1,95	1,2	15,27	3,67	+0,652	+0,04
				18.	12,820	2,21			14,77	3,41	+1,152	+0,30
					13,070	2,34			15,02	3,54	+0,902	+0,17

Das Befinden war während des ganzen Versuches ungestört, der an den Nucleïntagen mehrfach entleerte Koth war breiig, im Urin fielen reichlich Harnsäurekrystalle aus.

Wir haben auseinandergesetzt, dass zunächst der Nachweis zu führen sei, ob die Nucleïne als solche resorbirt und angesetzt werden. Diese Gesichtspunkte sollen für die Besprechung des Versuches maassgebend sein.

a) Das Schicksal der Nucleïne im Darmkanal.

Eine Versuchreihe Bokay's[18]) aus Hoppe-Seyler's Laboratorium, wonach das Nucleïn unresorbirbar sein soll, wurde in ihrer Allgemeingiltigkeit durch Arbeiten aus Kossel's Laboratorium zuerst widerlegt. Gumlich[19]) wies an der Hand von Phosphorsäurebestimmungen im Harn nach, dass ein grosser Theil der in der Thymusnucleïnsäure vorhandenen Phosphorsäure in den Harn übergeht und konnte qualitativ im Chymus Nucleïnsäure nachweisen. Popoff[20]) zeigte, dass der Pankreassaft Nucleïn als solches zu lösen vermag, ohne in merklicher Menge Phosphorsäure abzuspalten.

Anm.: Dass die Resorbirbarkeit des Nucleïns nicht an die Anwesenheit von Pankreassaft im Darm gebunden ist, beweist ein Versuch, wo ich nach Unterbindung sämmtlicher Pankreasausführungsgänge bei einem weiblichen Schäferhund im Harn nach Fütterung mit 500 g Thymus die Phosphorsäure von 1,7 g auf 5,3 g ansteigen sah. Die Obduction zeigte die sämmtlichen obturirten Gänge enorm erweitert und knorpelhart.

Im vorliegenden Versuch war, wie die folgende Tabelle lehrt, die procentuale Ausnutzung an den Nucleïntagen besser als in den übrigen Perioden.

TABELLE II.

a. Ausnutzung in den Normalperioden.

Periode	Einnahme N	Einnahme P_2O_5	Koth N	Koth P_2O_5	Resorption in Proc. der Einnahme N	Resorption in Proc. der Einnahme P_2O_5	Zulage
I	15,532	3,591	1,96	0,94	87,4	73,8	
III	15,532	3,591	1,51	0,72	90,3	80,0	
V	15,532	3,591	2,22	1,06	85,7	73,4	
VII	15,751	3,637	1,86	0,92	88,8	74,7	
IX	15,922	3,710	1,95	1,2	87,8	67,7	
Mittel:			1,92		**88,0**	**73,9**	

b. Ausnutzung an den Nucleïntagen.

Periode	Einnahme N	Einnahme P_2O_5	Koth N	Koth P_2O_5	Resorption in Proc. der Einnahme N	Resorption in Proc. der Einnahme P_2O_5	Zulage
II	20,857	7,077	1,62	1,40	**94,3**	**80,2**	Salmnucleïn
IV	18,694	5,337	2,56	1,86	**86,3**	**65,2**	Pankreasnucleïn
VI	19,171	5,245	1,68	1,04	**90,2**	**80,2**	Hefenucleïn
VIII	18,735	7,114	1,74	1,76	**90,7**	**75,3**	Salmnucleïnsäure

Nur in Periode IV war die Ausnutzung schlechter als in den Normalperioden. In den Perioden II, VI, VIII lieferten entweder die Nucleïne selbst höhere Ausnutzungswerthe oder die Gesammtausnutzung hat sich unter ihrem Einfluss gebessert.

Zu einer Anschauung über die Grösse und Art der Nucleïnausnutzung zu gelangen, müssen wir die absolute Grösse der Ausscheidung von Stickstoff und Phosphorsäure im Koth berücksichtigen. Dabei ergiebt sich zunächst ein verschiedenes Verhalten der Nucleïne untereinander, ferner ein Unterschied in der Ausnutzung von Stickstoff und Phosphorsäure.

In den Normalperioden enthält der Koth im Durchschnitt 1,9 g N p. d. (s. Tab. II). Mit Ausnahme des Tages, an dem Pankreasnucleïn gegeben wurde, bleiben die Werthe der Nucleïntage unter diesem Werth. Anders steht es mit der Phosphorsäure. Hier ist der Durchschnittswerth p. d. der Normalperioden 0,94. An dem Tage der Hefenucleïndarreichung wird dieser Werth geringfügig, an den übrigen Nucleïntagen fast um das Doppelte überschritten.

Besonders deutlich wird dies Verhältniss bei Vergleich des Procentgehaltes der Kothe an N und P_2O_5.

Tabelle III.

a. Normalperioden.

Periode	N in Proc. des Trockenkothes	P_2O_5 in Proc. des Trockenkothes	$N : P_2O_5$
I	7,15	3,44	1 : 0,48
III	6,85	3,27	1 : 0,48
V	6,94	3,30	1 : 0,48
VII	6,88	3,42	1 : 0,49
IX	7,35	4,53	1 : 0,61
Mittel:	**7,03**	**3,60**	**1 : 0,5**

b. Nucleïntage.

Periode	N in Proc. des Trockenkothes	P_2O_5 in Proc. des Trockenkothes	$N : P_2O_5$
II	7,05	6,08	1 : 0,86
IV	7,12	5,18	1 : 0,71
VI	7,02	4,35	1 : 0,62
VIII	7,26	7,34	1 : 1,0
Mittel:	**7,11**	**5,74**	**1 : 0,8**

Da der Stickstoffgehalt des Kothes in den Nucleïnperioden nicht anstieg, kann das Phosphorsäureplus nicht aus unresorbirtem, intaktem Nucleïn stammen. Sonst müsste der merkwürdige Zufall gespielt haben, dass unter dem Einfluss des Nucleïns um soviel mehr Stickstoff aus der gewöhnlichen Nahrung resorbirt worden und im Koth durch Nucleïnstickstoff ersetzt worden sei, so dass der Gehalt des Kothes an Stickstoff den Normalperioden gegenüber sich nicht

geändert hat. Es muss vielmehr eine Trennung zwischen dem N- und dem P_2O_5-haltigen Antheil der Nucleïne stattgefunden haben. Diese kann vor oder nach dem Durchtritt durch die Darmwand erfolgt sein. Im letzteren Fall müsste die Phosphorsäure wieder auf den Darm ausgeschieden worden sein, nachdem das Nucleïn als solches resorbirt und erst im Körper zersetzt worden. Die Möglichkeit der Ausscheidung von anorganischer Phosphorsäure auf die Darmwand hat Friedrich Müller[21]) erwiesen. Er zeigte, dass im Hunger ein grosser Theil des Calciumphosphates aus den Knochen sich im Koth fand. Ob die Ausscheidung einmal ins Blut gelangter Phosphorsäure auch in der Norm statthat, dafür existieren meines Wissens keine Daten. Deshalb hat Herr Bergmann[22]) im hiesigen Institut Versuche über den Verbleib subcutan injicirter Phosphorsäure angestellt: diese ging vollständig in den Harn über, gleichgiltig ob der Darm mit Kalksalzen überladen war oder nicht. Demnach findet, wenigstens beim Hunde, in der Norm keine von der Nahrung abhängige Phosphatausscheidung auf den Darm statt und wir müssen schliessen, dass bereits vor Passage der Darmwand theilweise eine Zersetzung der Nucleïne stattgefunden hat.

Betreffs des Resorptionsmodus der untersuchten Nahrungsnucleïne, in denen nach Kossels[23]) Anschauung die Nucleïnsäure theils fest gebunden (Pankreasproteid), theils ungebunden (Salmnucleïn) ist, bestätigt und erweitert der vorliegende Versuch die bisherigen Versuchsergebnisse:

„Die Nahrungsnucleïne werden im Darm zum Theil gespalten; die Phosphorsäure des gespaltenen Antheils geht in die Fäces, während der stickstoffhaltige Antheil resorbirt wird. Der nicht gespaltene grössere Antheil der Nucleïne wird resorbirt und zwar bleibt dabei, wie vorwegzunehmen mit Ausnahme des Pankreasnucleïn, die Phosphorsäure in organischer Bindung. Hätte nämlich eine Spaltung bis zum Auftreten anorganischer Phosphorsäure stattgefunden, so hätten wir nach dem Ausfall der Bergmann'schen Versuche die Phosphorsäure im Harn finden müssen, was, wie der folgende Theil der Untersuchung zeigen wird, nicht der Fall ist."

b) Das Schicksal der Nucleïne nach der Resorption.

An den Nucleïntagen mussten wir in der Voraussetzung, dass Nucleïn sich wie anderes Eiweiss verhält, eine Retention von Stick-

stoff erwarten. In der That trat diese nach Ausweis der Bilanz jedesmal ein. In der folgenden Tabelle seien übersichtshalber die Werthe für den Ansatz noch einmal zusammengestellt und zwar bei den drei ersten Nucleïntagen die Werthe für den absoluten Ansatz, da vorher N-Gleichgewicht bestand; vor der Fütterung mit Nucleïnsäure (Per. VIII) war der Organismus im Stickstoffansatz begriffen, es ist daher nur der Ueberschuss auf Ansatz aus Nucleïn zu rechnen.

Tabelle IV.

Per.		Zulage		Ansatz		Zulage	**Ansatz**
		N	P_2O_5	N	P_2O_5	N : P_2O_5	**N : P_2O_5**
II	Salmnucleïn	5,33	3,49	3,38	1,95	1 : 1,53	**1 : 1,79**
IV	Pankreasnucleïn	3,16	1,75	1,46	0,437	1 : 1,8	**1 : 3,3*)**
VI	Hefennucleïn	3,64	1,654	2,42	0,955	1 : 2,2	**1 : 2,5**
VIII	Nucleïnsäure	2,98	3,477	1,27	1,327	1 : 0,86	**1 : 0,95**

Von besonderem Interesse war das Verhalten der Phosphorsäure. Aus ihm liess sich schliessen, ob das zurückgehaltene Material Nucleïn war. In der That kam es nach Ausweis der Bilanz zu einem beträchtlichen Phosphoransatz. Und zwar stand er in annähernd demselben Verhältniss zur Grösse des Stickstoffansatzes, wie sich das Verhältniss von Stickstoff zu Phosphorsäure in den dargereichten Präparaten stellt. Daher lässt sich der Ansatz fast ebenso aus der Phosphorsäure wie aus dem Stickstoff berechnen.

In Periode II berechnen sich aus N = **19** g aus P_2O_5 = **17** g Salmnucleïn
" " IV " " " N = **9,2** g " P_2O_5 = **0** g Pankreasnucl.
" " VI " " " N = **20** g " P_2O_5 = **17,3** g Hefenucleïn
" " VIII " " " N = **8,5** g " P_2O_5 = **7,6** g Nucleïnsäure.

Nur nach Fütterung mit Pankreasnucleïn wurde keine P_2O_5 zurückgehalten. Hier hatte auch nach Ausweis von Tabelle II bereits im Darm eine weitgehende Abspaltung stattgefunden. Der Rest der P_2O_5 findet sich im Harn, so dass wir annehmen müssen, dass dies Präparat im Organismus völlig aufgespalten wird.

Wie haben wir uns nun die Retention von Stickstoff und Phosphorsäure vorzustellen?

„Berücksichtigen wir, dass anorganische Phosphorsäure, ins Blut gelangt, vollständig im Harn ausgeschieden wird, so sind wir zu dem Schluss berechtigt, dass im Organismus keine Spaltuug der Nucleïne (mit Ausnahme des Pankreasnucleïn) bis zum Auftreten un-

*) Das Verhältniss ist thatsächlich noch grösser, da bereits in Periode III Phosphorsäureansatz stattgefunden hatte.

organischer Phosphorsäure stattgefunden hat. Halten wir hiermit zusammen, dass der Ansatz von Stickstoff und Phosphorsäure in demselben Verhältniss stattfand, wie sie in den dargereichten Nucleïnen enthalten sind, so liegt die Annahme nahe, dass die Nucleïne als solche zum Ansatz gelangt sind."

Damit ist die eingangs gestellte Frage, ob es möglich ist, durch die Nahrung den Ansatz specifischer Zellbestandtheile zu beeinflussen, in bejahendem Sinne gelöst.

Es erhebt sich die weitere Frage, ob es möglich ist, durch einen solchen Ansatz den Stoffwechsel zu beeinflussen.

III. Ueber den Einfluss von Nucleïn auf den Stoffwechsel.

Nach Ausweis der Bilanz (Tab. I) setzte ich in den letzten Perioden (VII und IX) Stickstoff an bei derselben Kost, bei der ich mich in den 11 Versuchstagen vorher im Gleichgewicht befand.

Das Phosphorsäuregleichgewicht blieb bestehen. Dieser sehr auffällige Befund gewinnt an Bedeutung, wenn man ihn mit der folgenden Beobachtung zusammenhält, die Herr Offer aus Wien im Sommer 1899 auf meine Veranlassung gemacht und mir zur Verfügung gestellt hat.

Versuch II. Tabelle V.

Nahrung			Urin		Koth p. d.		Summa		Bilanz	
	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5
I. Periode.										
2750 ccm Milch			19,908	4,342			21,093	7,751	—1,4	+1,4
100 g Käse			18,087	4,002			19,272	7,411	+0,43	+1,7
30 g Butter	19,7	9,115	17,144	3,74	1,185	3,409	18,329	7,149	+1,47	+1,97
„ + 100 g Zucker			17,136	3,90			18,321	7,309	+1,42	+1,81
„ „			18,069	3,996			19,253	7,405	+0,5	+1,72
II. Periode.										
2750 ccm Milch			16,262	3,808			17,498	7,247	+2,78	+2,103
100 g Käse	20,277	9,35	16,646	3,782	1,236	3,439	17,882	7,221	+2,39	+2,129
25 g Butter			16,015	3,675			17,251	7,114	+3,07	+2,236
100 g Zucker			16,306	3,775			17,543	7,194	**+2,8**	**+2,156**
5 g Nucleïns.-Na										
III. Periode.										
2750 ccm Milch	19,7	9,115	15,951	3,564	1,004	2,372	16,955	5,936	+2,75	+3,18
100 g Käse			17,312	3,834			18,316	6,206	+1,38	+2,91
25 g Butter			16,631	3,699			17,635	6,071	**+2,06**	**+3,05**
100 g Zucker										

Zu einer täglich gleichen Diät wurde an 3 Tagen nucleïnsaures Natrium aus Hefe (Merck) zugelegt. Bereits in der Vorperiode hatte geringfügiger N- und beträchtlicher P_2O_5-Ansatz stattgefunden. Nach Zulage des Nucleïnpräparates steigerte sich dieser Ansatz enorm, um selbst in der Nachperiode noch anzudauern. Er betrug weit mehr, als in dem verfütterten Präparat an N und P_2O_5 enthalten war.

In beiden Versuchen hatte demnach Nucleïnzulage bewirkt, dass die Versuchspersonen aus dem Stickstoffgleichgewicht herauskamen und Stickstoff, im 2. Versuch auch Phosphorsäure ansetzten.

Ein etwas anderes Resultat förderte ein weiterer Versuch.*) Nach einer Vorperiode wurden zur gleichen Kost täglich 30 g eines aus Hefe dargestellten Präparates zugelegt, das nur geringe Mengen Nucleïn enthielt. Es folgte eine Nachperiode gleich der Vorperiode.

Die Versuchsanordnung war sonst dieselbe wie in Versuch I. Die Nahrung war zusammengesetzt aus 200 g Lenden, 285 g Weissbrot (trocken), 150 g Butter, 6 Eiern, 700 ccm Kaffeeabsud, 1500 ccm Bier. Die Analysen folgen im Anhang.

Versuchsperson ist 25 Jahre alt, 70 kg schwer.

Versuch III. Tabelle VI.

Periode	Einnahmen			Ausgaben: Harn		Ausgaben: Koth p. d.		Ausgaben: Summe		Bilanz	
		N	P_2P_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5
I	Standardkost	17,725	3,88	14,78	2,52	1,18	0,88	15,96	3,40	+1,76	+0,48
				13,86	2,69			15,04	3,57	+2,68	+0,31
				14,68	3,00			15,86	3,88	+1,86	—
				16,68	3,16			17,86	4,04	−0,13	+0,16
				15,46	3,03			16,64	3,91	+1,07	+0,03
				15,45	2,90			16,63	3,78	+1,08	+0,12
				15,15	2,88			16,33	3,76	+1,39	+0,12
II	Standardkost + 30 g Hefepräp.	17,725	3,88	14,78	2,48	1,6	0,98	15,84	3,46	+5,48	+0,79
		+3,6	+0,27	15,23	2,62			16,29	3,60	+5,03	+0,55
				17,89	3,6			18,95	4,04	+2,37	+0,11
		21,325	4,151	15,97	2,72			17,03	3,70	+4,29	+0,45
III	Standardkost	17,873	4,029	15,68	3,06	1,69	0,89	17,37	3,95	+0,5	+0,08
				14,12	2,75			15,81	3,64	+2,06	+0,39
				15,12	2,96			16,86	3,85	+1,06	+0,18
				14,97	2,92			16,66	3,811	+1,21	+0,22

*) Die Herrn Collegen Hess und Ulrici haben mich in diesem und dem folgenden Versuch eifrig unterstützt, wofür ich Ihnen auch an dieser Stelle herzlich danken möchte.

Bereits in der Vorperiode bestand Stickstoffansatz bei annäherndem Phosphorgleichgewicht. Nach Zulage des Hefepräparates wurden dann von diesem Stickstoff 80 Proc. angesetzt und seine Phosphorsäure nicht nur völlig retinirt, sondern von der Nahrung noch 0,2 g mehr als in der Vorperiode.

Um vergleichen zu können, wie unter denselben Umständen sich eine Zulage von Eiweiss verhält, wurde an einer anderen Person ein weiterer Versuch angestellt und zwar genau unter denselben Bedingungen wie der vorige, nur dass statt des Hefepräparates 15,5 g Nutrose zugelegt wurde.

Versuchsperson 25 Jahre alt, 74,5 kg schwer.

Versuch IV. Tabelle VII.

Periode	Einnahmen			Ausgaben: Harn		Ausgaben: Koth p. d.		Ausgaben: Summa		Bilanz	
		N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5
I	Standardkost	17,725	3,88	14,826	2,83	2,036	1,57	16,862	4,40	+0,863	—0,52
				15,532	2,92			16,568	4,49	+1,157	—0,61
				14,952	3,30			16,988	4,87	+0,737	—0,99
				15,23	3,63			17,768	5,20	+0,457	—1,32
				15,96	3,41			17,996	4,98	—0,271	—1,10
				15,23	3,49			17,268	5,06	+0,457	—1,18
				15,12	3,26			17,158	4,83	+0,567	—0,95
II	Standardkost + 15,5 g Nutrose	19,810	4,28	16,307	3,66	2,678	2,09	18,985	5,75	+0,825	—1,47
				16,912	3,18			19,590	5,27	+0,220	—0,99
				16,352	3,24			19,030	5,33	+0,780	—1,05
				16,524	3,36			19,202	5,45	**+0,584**	**—1,17**
III	Standardkost	17,873	4,03	16,688	3,64	2,158	1,47	18,846	5,11	—0,973	—1,08
				14,98	3,37			17,138	4,85	+0,735	—0,82
				16,632	3,64			18,790	5,11	—0,917	—1,08
				15,75	3,26			17,908	5,73	—0,035	—0,71
				16,012	3,48			18,18	4,95	—0,297	—0,92

Der Stickstoff der zugelegten Nutrose erschien vollständig in den Ausscheidungen, die Phosphorsäureausscheidung war sogar in der Nutroseperiode etwas höher als vorher. Der Versuch zeigt, dass Pseudonucleïn unter denselben Verhältnissen den Körper verlässt, wo Nucleïn angesetzt wird und den Ansatz der sonstigen Nahrung befördert.

Ich halte es für verfrüht, aus den vorliegenden Versuchen weitgehende Schlüsse über den Nutzen etwaiger Nucleïnzulagen zu ziehen,

möchte aber auf bereits vorliegende Versuche in dieser Richtung hinweisen, wo ebenfalls Zugabe von organischen Phosphorverbindungen den Ansatz aufbesserte.

Danilewski[24]) beobachtete nach Fütterung mit Lecithinen rascheres Wachsthum bei kleinen Thieren.

Marcuse[25]) fand nach Fütterung mit Caseïn, Caspari[26]) mit Plasmon günstige Beeinflussung des Stickstoffstoffwechsels.

In neuester Zeit schliesslich fanden Cronheim und Müller[27]) bei Ersatz von Milch durch entsprechende Mengen des lecithinreichen Eidotters bei sonst gleichem calorischem Werth der Nahrung bessere Resorption und Ansatz.*)

In scheinbarem Gegensatz hierzu stehen Beobachtungen von Milroy und Malcolm[29]) über den Einfluss des Nucleïns auf den Stoffwechsel. Die Versuche waren von dem Gesichtspunkt aus unternommen, dass die Nucleïne zu Leukocytose, Leukolyse und dadurch zu Nucleïnzerfall führen müssten. Nach Einfuhr von 1,5 g Nucleïnsäure mit 0,17 g P_2O_5 stieg die P_2O_5-Ausscheidung um 2 g gegenüber den Normaltagen. Die N-Ausscheidung stieg nicht merklich, so dass es nicht als bewiesen gelten darf, dass die P_2O_5-Vermehrung, die übrigens auch nach Thymustabletten eintrat, ohne von einer N-Steigerung begleitet zu sein, vom Nucleïnzerfall herrührt; man müsste denn annehmen, dass der N-haltige Antheil der Leukocyten im Organismus wieder Verwendung gefunden hat.

Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass in den oben angeführten, eigenen Versuchen ebenfalls ein Nucleïnzerfall stattgefunden hat, der lediglich durch den gewaltigen Ansatz verdeckt wurde.

Es scheint sich aber bei den Versuchen von Milroy und Malcolm um ein toxisch wirkendes Nucleïnsäurepräparat gehandelt zu haben. Die Verfasser geben nichts über Darstellung und Herkunft an, wohl aber ist 1 g ihre Maximaldose gewesen, da bei höheren Gaben „certain rather disagreeable symptoms (severe muscular tremors)“ auftraten.

Ich habe an mir und an einem zweiten Herrn ähnliche Beobachtungen mit einem Präparat gemacht, das mir unter der Bezeichnung „nucleïnsaures Natrium aus Hefe“ von den Farbwerken Bayer in Elberfeld gütigst überlassen worden war. Nach dessen Genuss traten Uebelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und breiige Stühle auf. Die Untersuchung des Stoffwechsels ergab Einbusse an Stickstoff und Phosphorsäure.

---

*) Keller[28]) fand sogar nach Zugabe von Natriumphosphat zur Nahrung beim Kind bessere P_2O_5-Ausnützung und Ansatz.



In den Versuchen, über deren günstige Bilanz oben berichtet wurde, wurden 30 g Nucleïnsäure ohne jede Beschwerde vertragen; ebenso giebt Neumann[30]) an, dass die von ihm dargestellte Nucleïnsäure aus Thymus ohne jede Störung in Dosen von 10 g vertragen wird.

IV. Die Endproducte des Nucleïnstoffwechsels.

a. Harnstoff.

Wie Eingangs erwähnt, war der ganze Versuch in der Absicht unternommen, festzustellen, ob ausser der Harnsäure noch andere stickstoffhaltige Endproducte aus dem Nucleïn in nennenswerther Menge hervorgehen, deren Auftreten im Harn durch Sinken des Harnstoffgehaltes im Verhältniss zum Gesammtstickstoff hätte sich zeigen müssen. Ich bestimmte deshalb in Versuch I neben dem Gesammtstickstoff den Harnstoff nach Mörner-Sjöqvist und die Harnsäure nach Ludwig-Salkowski in Doppelanalysen.

Versuch V. Tabelle VIII.

Per.	Kost	N	$\overset{+}{U}$N absolut	$\overset{+}{U}$N Proc. des N	$\overline{U}$	P_2O_5	Acidität**)	$\overline{U}$-Sediment
I	Standardkost	12,796	10,92	85,3	0,5208	2,38	—	
		13,384	—	—	0,5376	2,43	—	
		14,420	12,432	86,2	0,5880	2,49	—	
		14,588	12,656	86,0	0,5670	2,53	—	
II	St.-K.+Salmnucleïn	15,960	14,0	**87,7**	**1,0416**	3,30		vorhanden
III	Standardkost	13,881	12,012	86,5	**0,8064**	2,93*)	—	
		14,112	12,152	86,1	0,5638	2,48	—	
		13,832	11,48	83,9	0,6048	2,50	—	
IV	St.K.+Pankreasnucl.	14,672	12,32	**83,9**	**1,592**	3,04	—	vorhanden
V	Standardkost	13,272	—	—	0,8694	2,49	41,7%	vorhanden
		13,72	11,20	81,6	0,6636	2,52	—	
VI	St.-K.+Hefenucleïn	15,07	13,524	**88,8**	**1,0836**	3,25	44,2%	vorhanden
VII	Standardkost	13,58	12,600	90,0	**0,685**	2,65	54,2%	vorhanden
		13,286	12,026	83,0	0,6058	2,60	51,6%	
		12,992	10,920	82,1	0,6132	2,16	47,7%	
VIII	St.-K +-Nucleïnsäure	15,120	12,768	**84,5**	**0,8568**	3,22	46,7%	vorhanden
IX	Standardkost	13,320	11,48	86,1	**0.7980**	3,03*)	—	vorhanden
		12,820	—	—	0,6048	2,29	—	

*) In Tabelle I ist die im Urin erfolgende Nachausscheidung von P_2O_5, die sich durch Subtraction der äusserst gleichmässigen Normalwerthe ergiebt, zu der zugehörigen, vorausgehenden Periode gerechnet worden.

**) Bestimmt nach Freund und Lieblein.

Nach Ausweis der Tabelle fallen die Harnstoffwerthe an den Nucleïntagen nicht aus der Reihe. Der früher[1]) erhobene Befund, dass nach Verabreichung von Thymus der Harnstickstoff sinkt, ist demnach durch den Reichthum der Thymus an Extractivstoffen zu erklären.

„Nach Verabreichung von Salmnucleïn und Salmnucleïnsäure, von Hefenucleïn und Pankreasnucleoproteid treten ausser der Harnsäure demnach beim Menschen andere stickstoffhaltige, specifische Endproducte in nennenswerther Menge nicht in den Harn über."

Mit Salmnucleïn wurden beträchtliche Mengen von Protamin eingeführt. Dies geht also ebenfalls, wenigstens wenn es in Verbindung mit Nucleïnsäure eingeführt wird, in Harnstoff über. Dies besagt freilich nichts für das Verhalten des freien Protamins im Organismus.

b. Harnsäure.

α) Bildung aus verschiedenen Nucleïnen.

Die bisherigen Versuche wurden nur deshalb am Menschen ausgeführt, weil gleichzeitig weiteres Material zur Physiologie der Harnsäurebildung und -Ausscheidung geliefert werden sollte, was bei Benutzung von Thieren bekanntlich nicht möglich ist.

In Versuch I war an den Tagen der Nucleïndarreichung, mitunter auch einen Tag danach noch, die Harnsäureausscheidung jedesmal vermehrt; bemerkenswerth ist diese Erscheinung nach Fütterung mit Pankreasnucleoproteid. Nach Hammarsten[13]) enthält dies Präparat von Purinbasen im Wesentlichen Guanin. In den bisherigen Versuchen[29]) wurde nach Fütterung mit der freien Base die Harnsäureausscheidung nicht vermehrt gefunden. Aus der letzten Arbeit über diesen Gegenstand (Burian und Schur[31]) geht allerdings hervor, dass gar keine Resorption des Guanin stattfindet. Wenigstens sind die Stickstoffzahlen im Harn nach Einfuhr von 7,1 g Guanin mit über 3 g N nicht erhöht.

„Der Versuch mit Fütterung von Pankreasnucleoproteid beweist, dass gebundenes Guanin eine Quelle der Harnsäurebildung ist."

Da wir nun einen Versuch vor uns haben, der uns über die quantitativen Verhältnisse des Nucleïnumsatzes belehrt, so dass wir genau wissen, wieviel Nucleïn resorbirt, angesetzt und umgesetzt wurde, wäre es verlockend, für die einzelnen Nucleïne die Menge der daraus entstandenen Harnsäure zu berechnen, um durch einen Vergleich der im eingeführten Nucleïn enthaltenen Basenmenge mit der Menge der ausgeschiedenen Harnsäure Anhaltspunkte für das

Schicksal der intermediär entstandenen Harnsäure zu erlangen. Zu einwandsfreien Resultaten gelangen wir auf diese Weise nicht, da die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure nicht nur von der Menge der in den betreffenden Nucleïnen enthaltenen (Basen) Harnsäurevorstufen, sondern auch von der Grösse der durch die Nucleïneinfuhr bedingten Leukolyse abhängig ist. Ich erinnere hier an die von Hopkins und Hope[32]) erhobenen, von Weintraud[33]) jüngst bestätigten Befunde, wonach auch die Fütterung mit basenfreiem Thymusextract zur Harnsäurevermehrung führt. Daher scheint es mir nicht berechtigt, wie dies neuerdings Burian und Schur[34]) thun, für ein einzelnes Nahrungsmittel die Grösse der darnach erfolgenden Harnsäureausscheidung zu bestimmen. Die Versuchsergebnisse der Genannten sprechen nur dafür, dass unter Umständen die aus der Leukolyse stammende Harnsäuremenge gegenüber der aus den Nahrungsvorstufen hervorgehenden zurücktreten kann.

Zu dieser Schwierigkeit kommt die weitere, dass wir, wie schon erwähnt, keine ausreichende Methode zur Bestimmung der Purinbasen in den Nucleïnen besitzen, also keine Bilanz aufstellen können.

Nur über die Menge der aus der Salmnucleïnsäure durch Säureabspaltung gewonnenen und krystallinisch erhaltenen Basen sind wir durch Schmiedeberg's[35]) neueste Untersuchungen belehrt. Darnach sind in der Salmnucleïnsäure 12,17 Proc. Adenin mit 6,2 g Stickstoff und 12 Proc. Guanin mit 5,56 g Stickstoff enthalten. In Versuch I kamen bei mir 12 g Nucleïnsäure zum Umsatz mit 0,74 g Adenin- und 0,67 g Guaninstickstoff. Die Harnsäuremehrausscheidung betrug an diesem und dem folgenden Tage 0,45 g mit 0,15 g Stickstoff, bleibt also bedeutend hinter der Baseneinfuhr zurück. Ein sicherer Schluss ist daraus nicht zu ziehen, da ein Theil der Basen bereits im Darm verändert und in dieser Form resorbirt werden konnte.

β) Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der Nahrung.

Um weiteres Material zur Prüfung des früher von mir aufgestellten Satzes zu liefern, wonach in der Norm die Harnsäureausscheidung lediglich von der Nahrung abhängig sein sollte, wurde in der ersten Periode von Versuch III und IV, wobei von den beiden Versuchspersonen die gleiche Nahrung genommen wurde und der gesammte Stoffwechsel controlirt wurde, Harnsäure*) bestimmt. Ich selbst genoss ebenfalls 6 Tage lang gleichzeitig dieselbe Nahrung

*) Doppelbestimmungen nach Ludwig-Salkowski.

und bestimmte die Ausgaben. Die folgende Tabelle zeigt das Ergebniss dieses Selbstversuches.

Versuch VI. TABELLE IX.

Einnahme		Ausgaben						Bilanz	
		Harn		Koth p. d.		Summa			
N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5
17,72	3,88	13,44	2,81	2,19	0,98	15,63	3,79	+2,09	+0,09
		13,16	2,77			15,35	3,75	+2,37	+0,13
		14,53	2,85			16,72	3,83	+1,00	+0,05
		14,35	3,09			16,53	4,07	+1,19	—0,19
		14,95	3,29			17,14	4,27	+0,58	—0,39
		15,19	2,94			17,38	3,92	+0,34	—0,04
		14,27	2,94			16,46	3,94	+1,26	—0,06

Die Harnsäureausscheidung der 3 Versuchspersonen I (Vers. III), II (Vers. IV), III (Vers. VI) war folgende:

TABELLE X.

Tag	I	II	III
1.	0,630	—	—
2.	0,643	0,599	0,605
3.	0,605	0,649	0,567
4.	0,521	0,722	0,638
5.	0,605	0,737	0,630
6.	0,588	0,636	0,588
Mittel:	**0,599**	**0,668**	**0,606**

Vergleichen wir damit den Gesammtumsatz, so ergiebt sich folgende Uebersicht.

TABELLE XI.

Versuchsperson	Ges.-N p. d.	Ges.-P_2O_5 p. d.	$\bar{U}$ p. d.
I	16,33	3,76	0,599
II	17,16	4,83	0,668
III	16,46	3,94	0,606

I und III scheiden bei identischen Stoffwechselverhältnissen identische Harnsäuremengen aus, II bei etwas höherem Umsatz etwas mehr.

Das Ergebniss dieses Versuches schliesst sich den früher[1]) gewonnenen gleichsinnig an und lässt keinen Raum für die Annahme individueller Verhältnisse, die in der Norm die Harnsäureausschei-

dung mitbestimmen sollen.*) Unter Norm verstehe ich, wie aus der früheren Mittheilung ersichtlich ist, Bestehen von Stickstoff- und Phosphorsäuregleichgewicht, wie wir es unter gewöhnlichen Verhältnissen schon aus teleologischen Gründen annehmen müssen. Damit ist zugegeben und ein Einzelfall wurde sogar beschrieben, dass es Fälle giebt, wo die Harnsäureausscheidung als Ausmaass des Nucleïnstoffwechsels noch von anderen Factoren als der Nahrung allein beherrscht wird. Sicher ist dies bei der Leukämie der Fall. Es ist aber auch denkbar, dass bei abnormer Drüsensecretion, sei es, dass wir sie durch Gifte hervorrufen, sei es, dass sie, wie die Milchsecretion, eine physiologische Function darstellt, gesteigerter Kernzerfall und damit gesteigerte Harnsäureausscheidung eintritt, ohne dass wir durch die Nahrung Einfluss gewinnen können. Diese Fälle liegen aber ausser der Norm und so wenig uns die vielleicht toxische Eiweisseinschmelzung beim Carcinom[36]) davon abhält, unter normalen Verhältnissen (Stickstoffgleichgewicht) die alleinige Abhängigigkeit der Stickstoffausfuhr von der Stickstoffeinfuhr festzustellen, so wenig zwingen uns die eben beschriebenen Fälle abnormer Nucleïneinschmelzung, von einer Analogie (nicht Parallelismus!) mit dem Gesammteiweissstoffwechsel abzusehen und für die Norm „individuelle Beeinflussung der Harnsäureausscheidung" anzunehmen.

Auf diese anderwärts [1]) nur gestreiften Verhältnisse musste ich hier ausführlicher eingehen, weil in einer jüngst erschienenen Arbeit Burian und Schur[34]) auf Grund scheinbar abweichender Ergebnisse zu anderer Auffassung gelangt sind, auf Grund deren sie der „individuellen Disposition" bei der Harnsäureausscheidung einen breiten Raum gewähren zu müssen glauben.

Gleich mir[35]) nehmen die Autoren an, dass die im Urin ausgeschiedene Harnsäure aus zwei Quellen stammt: aus der Nahrung und aus dem Körper. Während ich aber betone, ja als selbstverständlich hinstelle, dass eine getrennte Bestimmung dieser beiden Componenten ebenso unmöglich ist wie beim ausgeschiedenen Stickstoff, halten Burian und Schur diese Trennung für möglich und machen sie zu einem Hauptgegenstand ihrer Untersuchung.

Die exogene Harnpurinausscheidung stellt nach den Verff. eine innerhalb gewisser Grenzen von der Individualität unabhängige Grösse dar. Sie addirt sich zu der endogenen Ausscheidung. Diese stammt aus Processen, die von der zugeführten Nahrung (innerhalb weiter

*) Zu ähnlichen Anschauungen ist auf Grund eigener und fremder Untersuchungen jüngst auch Göppert[43]) gelangt.

Grenzen) unabhängig sind und stellt eine für verschiedene Individuen variable, für ein und dasselbe Individuum aber constante Grösse dar.

Sie wird derart bestimmt, dass man einfach genügend lange Zeit bei möglichst purinarmer Kost (Milch etc.) die Alloxurkörperausscheidung eines Individuums beobachtet. Auf die Menge der Nahrung kommt es dabei nicht an, da, wie die Autoren fanden, Steigerung der Nahrung auf doppelte an der Purinausscheidung nichts änderte. Dieser Befund ist um so merkwürdiger, als dieselben Autoren früher [39]) zeigten, dass Milch das Material für die Purinbildung im Körper liefert; daraus ergiebt sich doch wohl, dass sie den Purinumsatz beeinflusst, dessen Indicator die Harnsäure ist. Aber wie dem auch sei, der Versuch zeigt, dass der bei purinfreier Nahrung erhaltene Harnpurinwerth die Menge des aus dem Körper stammenden Purins angiebt. Da er nun durch die Nahrung nicht beeinflusst wird, so bin ich, scheint mir, berechtigt, weiter zu schliessen, dass er einen Hungerwerth darstellt, gleichgiltig ob daneben Stickstoffgleichgewicht besteht oder nicht. Entzieht man aus der Nahrung das Kochsalz, so ist es für die Grösse der Kochsalzausscheidung ganz gleichgiltig, ob man Eiweiss in grosser oder kleiner Menge zuführt.

Und zu diesem „Harnpurinhungerwerth“ soll sich nun das Nahrungspurin beziehungsweise der für seine Ausscheidungsgrösse geltende Faktor addiren! Es wäre dies der erste Fall, dass der Organismus nicht bestrebt wäre, seinen Verlust zu decken. Jedesmal folgt dem Verlust der Ansatz und die ausgeschiedene Menge ist nicht gleich der Summe von Hunger- und Nahrungswerth, sondern kleiner. Der Organismus beschränkt natürlich bei Nahrungszufuhr die Zersetzung des eigenen Bestandes, der endogene Factor wird kleiner.

Aber auf dem Gebiete der Naturvorgänge haben wir nicht das Recht zu schematisiren: der Purinstoffwechsel könnte ja eine Ausnahmestellung einnehmen.

Sicher ist folgendes: wenn der endogene Harnpurinwerth eine von der Nahrung unabhängige, für das Einzelindividuum constante, für verschiedene Individuen variable Grösse darstellt, so ist die von mir auf Grund meiner Versuchsergebnisse vertretene Annahme, dass gleichgenährte Individuen in gleichen Stoffwechselverhältnissen dieselbe Purinmenge eliminiren müssen, falsch.

Sehen wir zunächst, wie es mit der Konstanz der endogenen Harnpurine und ihrer Unabhängigkeit von der Nahrung steht.

Die Autoren äussern sich darüber derart verschieden, dass es

unmöglich ist, sich von ihrer Anschauung hierüber ein klares Bild zu machen.

S. 303 heisst es, dass bei der Bestimmung der endogenen Harnpurine auf N- und Caloriengleichgewicht kein besonderer Werth zu legen ist, da die Alloxurkörperausfuhr von Kostform und Kostausmaass unabhängig ist, wofern keine wesentlichen Mengen von Nahrungspurinen zugeführt werden. Es ist nur dafür zu sorgen, dass die Nahrung das Nahrungsbedürfniss im Ganzen deckt.

Demgegenüber heisst es zwei Zeilen weiter, dass die endogenen Harnpurine bei gleichbleibender Lebensweise einen recht constanten Werth besitzen.

S. 336: scheidet der erwachsene Mensch eine im Grossen und Ganzen constante Menge von endogenen Purinen aus.

S. 339 wird die Einschränkung gemacht, dass bei gewöhnlicher Kost*) die endogene Componente von der Nahrung unabhängig ist.

S. 341 heisst es wörtlich: „Dieser Einfluss der Individualität kann, da die endogene Harnpurinmenge von der Nahrung absolut unabhängig*) ist und selbst bei grossen Schwankungen der Kost constant bleibt, nicht etwa .....“

auf der nächsten Seite oben: „.. aus einer endogenen Componente, welche von der Nahrung recht unabhängig ist“

„..., dass die endogenen Harnpurine im Grossen und Ganzen*) constant und innerhalb weiter Grenzen von der Nahrung unabhängig“

„Alles, was die Gesammtzersetzung, den Calorienumsatz erhöht resp. herabsetzt, all das steigert resp. vermindert auch die Menge der endogenen Harnpurine. Auch die Unabhängigkeit der e. H. von der Nahrung hat deshalb gewisse, — freilich sehr weit abzusteckende Grenzen.“ Giebt man eine sehr abundante Nahrung, so steigt die e. H., um bei unzureichender Kost zu fallen u. s. w. „Innerhalb dieser durch Ernährungsanomalien gegebenen Grenzen besteht allerdings volle Unabhängigkeit der e. H. von Kostausmaass und Kostform.“*)

Aus diesen zum Theil widerspruchsvollen und vielfach eingeschränkten Behauptungen scheint mir das Eine mit Sicherheit hervorzugehen, dass nämlich auch die endogenen Harnpurine der Verfasser von der Nahrung abhängig sind.

*) Im Text nicht gesperrt gedruckt.

Hält man hiermit zusammen, dass auch die exogenen Harnpurine nur „innerhalb gewisser Grenzen“ constant sind und dass die Berechnung und Bestimmung „nur ungefähre Werthe“ liefert, so wird man die von den Verfassern gefundene grösste Differenz zwischen verschiedenen Individuen von 0,1 g Harnpurinstickstoff zu gering finden, um daraus auf die Existenz individueller Unterschiede zu schliessen. Dagegen sprechen die von den Verfassern angeführten Versuche über die Gleichheit der Ū-Ausscheidung bei verschiedenen Personen im Hunger sehr zu Gunsten der von mir vertretenen Anschauung, dass verschiedene Menschen in gleichen Stoffwechselverhältnissen die gleiche Harnsäuremenge ausscheiden.

Bis deshalb der Nachweis erbracht ist, dass verschiedene, qualitativ und quantitativ gleichgenährte Menschen unter gleichen Stoffwechselverhältnissen und in längerer Reihe beobachtet merklich ungleiche Harnsäuremengen ausscheiden, solange muss ich den Satz aufrecht erhalten, dass in der Norm die Harnsäureausscheidung lediglich von der Nahrung bestimmt wird.

c. *Sonstige Endproducte.*

In Versuch I liess das starke Zurückbleiben der P_2O_5-Ausfuhr gegenüber der Einfuhr daran denken, ob nicht ein Theil der P_2O_5 an den Nucleïntagen in organischer Bindung austrete und sich so der Urantitration entziehe. Ich habe deshalb am 4. Tag (Salmnucleïn) und am 12. Tag (Hefenucleïn) nach Verbrennung mit H_2SO_4 im Harn die Phosphate durch Wägung bestimmt. Am 4. Tag wurden 0,06 g P_2O_5, am 12. 0,078 g P_2O_5 mehr ermittelt als durch Titration. Diese Werthe liegen in der Nähe der von Oertel[40]) und Keller[41]) bei gewöhnlicher Kost ermittelten. Es ist also ein nennenswerther Theil der P_2O_5 der Nucleïne nicht in organischer Bindung ausgetreten, was mit dem Ergebniss Gumlich's[42]) nach Nucleïnsäurefütterung beim Hunde in Einklang steht.

V. Ergebnisse.

1. Die Nahrungsnucleïne werden im Darm zum Theil gespalten; die Phosphorsäure des gespaltenen Antheils geht in die Fäces, der stickstoffhaltige Antheil wird resorbirt. Der nicht gespaltene grössere Antheil wird in toto resorbirt, wobei die Phosphorsäure in organischer Bindung bleibt.

2. Es ist möglich, durch Nucleïnfütterung im Körper Stickstoff und Phosphorsäure in dem Verhältniss zum

Ansatz zu bringen, in dem diese Stoffe im eingeführten Nucleïn vorhanden sind.

3. Nucleïnzulagen verbessern unter Umständen den Stickstoff-, mitunter auch den Phosphorsäureansatz.

4. Ausser Harnsäure treten andere specifische, N- oder P-haltige Endproducte des Nucleïnumsatzes im menschlichen Harn in erkennbarer Menge nicht auf.

5. Zufuhr von Guanin, das an Nucleïn gebunden ist, führt zu beträchtlicher Harnsäurevermehrung.

6. Die Harnsäureausscheidung ist in der Norm allein von der Nahrung abhängig.

VI. Litteraturverzeichniss.

1. Loewi, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 1. 1900.
2. Derselbe, Sitzber. d. Gesellsch. z. Bef. d. ges. Naturw. Marburg. Nr. 7. 1900.
3. Miescher, Histochem. und physiol. Arbeiten Bd. II. S. 116. 1897.
4. Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. X. S. 248. 1886.
5. Burian und Schur, Ebenda Bd. XXIII. S. 55. 1897.
6. Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIII. S. 57. 1899.
7. His und Hagen, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXX. Heft 3. 1900.
8. Gumlich, Ebenda Bd. XVIII. S. 508. 1894.
9. Röhmann, s. Marcuse, Pflüger's Archiv Bd. LXVII. S. 373. 1897.
10. Miescher, loc. cit Bd. I. S. 102. 1897.
11. v. Noorden, Lehrb. der Pathol. des Stoffwechsels. S. 120. 1893.
12. Bornstein, Verhandlgn. des Congresses f. inn. Med. S. 349. 1900.
13. Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XIX. S. 19. 1894.
14. Miescher, loc. cit. Bd. II. S. 55. 1897.
15. Neubauer, Diss. inaug. Rostock 1893.
16. Röhmann, Arbeiten seiner Schüler.
17. Fresenius, Anleitung zur quantit. Analyse. 1875.
18. Bokay, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. I. S. 157. 1877.
19. Gumlich, Ebenda Bd. XVIII. S. 508. 1894.
20. Popoff, Ebenda Bd. XVIII. S. 533. 1894.
21. Friedrich Müller, Zeitschr. f. Biol. Bd. XX. S. 327. 1884.
22. Bergmann, noch nicht publicirt.
23. Kossel, Verhandlgn. der physiol. Gesellsch. Berlin, December 1893.
24. Danilewsky, Comptes rendus de l'académie des sciences. 1895. 1896.
25. Marcuse, Pflüger's Archiv Bd. LXVII. S. 373. 1897.
26. Caspari, Zeitschr. f. physik. und diät. Therapie Bd. III. Heft 5. S. 1. 1899.
27. Cronheim und Müller, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. II. Heft 3. S. 360. 1900.
28. Keller, Archiv f. Kinderheilk. Bd. XXIX. S.-A. S. 54. 1900.
29. Milroy und Malcolm, Journal of physiol. Bd. XXIII. S. 127. 1898.
30. Neumann, Verhandl. der physiol. Gesellsch. Berlin. Nr. 11. 12. 13. 1898.
31. Burian und Schur, Pflüger's Archiv Bd. LXXX. S. 241. 1900.

32. **Hopkins and Hope**, Journ. of physiol. Vol. XXIII. 1898.
33. **Weintraud**, Verhandlgn. des Congr. f. inn. Med. S. 232. 1900.
34. **Burian und Schur**, loc. cit.
35. **Schmiedeberg**, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIII. S. 57. 1899.
36. **Friedrich Müller**, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI. S. 496. 1890.
37. **Burian und Schur**, loc. cit.
38. **Loewi**, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 1. 1900.
39. **Burian und Schur**, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXIII. S. 55. 1897.
40. **Oertel**, Ebenda Bd. XXVI. S. 123. 1898.
41. **Keller**, Ebenda Bd. XXIX. S. 146. 1900.
42. **Gumlich**, Ebenda loc. cit.
43. **Göppert**, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. LI. S. 334. 1900.

VII. Anhang.

Analytische Belege.

Versuch I: Nahrung.

1. **Weissbrot**: Aus einer für den Versuch bereiteten Mehlmischung wird der Teig täglich gleichmässig hergestellt und gewogen. Die einzelnen Brote haben im Durchschnitt ein Trockengewicht von 47,2—48 g. Zur Analyse werden 6 Brote von verschiedenen Tagen getrocknet und pulverisirt.

a) 1,3230 g = 0,02884 g N = 2,18% }
b) 0,6766 „ = 0,01428 „ N = 2,11 „ } 2,14% N

a) 10,2148 g = 0,0525 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0326 g P_2O_5 = 0,328% }
b) 10,2148 „ = 0,0519 „ „ = 0,0332 „ „ = 0,325 „ } 0,327% P_2O_5

2. **Fleisch**: Magere Rindslende von sichtbarem Fett befreit, sofort in die Tagesportionen zerlegt.

Tag 1—14:

a) 2,1590 g = 0,07056 g N = 3,27% }
b) 2,779 „ = 0,09002 „ N = 3,24 „ } 3,255% N

Tag 15—17: Hackfleisch

a) 2,756 g = 0,098 g N = 3,55% }
b) 2,427 „ = 0,0832 „ N = 3,43 „ } 3,49% N

a) 8,856 g = 0,1045 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,06688 g P_2O_5 = 0,755% }
b) 8,856 „ = 0,1120 „ „ = 0,07168 „ „ = 0,809 „ } 0,782% P_2O_5

3. **Kaffee**: Von der gleichen Sorte wurde täglich die gleiche, gewogene Menge 5 Minuten lang mit 700 ccm siedendem Wasser ausgezogen.

a) 25 ccm = 0,01176 g N }
b) 25 „ = 0,01176 „ N } 0,047% N

a) 25 ccm = 0,0108 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,006912 g P_2O_5 }
b) 25 „ = 0,0108 „ „ = 0,006912 „ „ } 0,0276% P_2O_5

4. **Dortmunder Exportbier**:

a) 25 ccm = 0,0199 g N = 0,0796% }
b) 25 „ = 0,0193 „ N = 0,0773 „ } 0,078% N

a) 100 ccm = 0,118 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0755 g P_2O_5 } 0,0767% P_2O_5
b) 100 » = 0,122 » » = 0,0779 » »

5. Wein: Moselwein.

a) 50 ccm = 0,01176 g N } 0,0235% N
b) 50 » = 0,01176 » N

a) 100 ccm = 0,0304 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0195 g P_2O_5 } 0,0181% P_2O_5
b) 100 » = 0,0260 » » = 0,0167 » »

6. Sahne: süsse aus derselben Molkerei.

a) 50 ccm = 0,2128 g N } 0,4256% N
b) 50 » = 0,2128 » N

a) 25 ccm = 0,142 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0906 g P_2O_5 = 0,3625% } 0,3756% P_2O_5
b) 25 » = 0;152 » » = 0,0972 » » = 0,3886 »

7. Ei: Es wurden annähernd gleich schwere Exemplare täglich herausgesucht, die Schalen zurückgewogen.

Ei, 47 g schwer:

in a) 1/10 = 0,437% P_2O_5 } 0,445% P_2O^5
in b) 1/10 = 0,453 » »

Der Stickstoffgehalt der Eier wurde zu 2,19% angenommen.

8. Butter: Der Stickstoffgehalt wurde zu 0,1% angenommen, bei der P_2O_5-Bestimmung erhielt ich kaum wägbare Spuren, die ich vernachlässigte.

Koth:

Per. I. 137 g trocken.

a) 0,736 g = 0,0523 g N = 7,11% } 7,15% N
b) 0,5322 » = 0,0384 » N = 7,20 »

a) 6,3998 g = 0,3428 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,2194 g P_2O_5 = 3,43% } 3,44% P_2O_5
b) 4,5079 » = 0,2362 » » = 0,15117 » » = 3,46 »

Per. II. 23 g trocken.

a) 1,104 g = 0,07728 g N = 7,0% } 7,05% N
b) 0,934 » = 0,06636 » N = 7,1 »

a) 3,058 g = 0,2895 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,1853 g P_2O_5 = 6,06% } 6,08% P_2O_5
b) 2,411 » = 0,2264 » » = 0,1449 » » = 6,10 »

Per. III. 66 g trocken.

a) 0,9558 g = 0,06524 g N = 6,82% } 6,85% N
b) 0,6845 » = 0,04704 » N = 6,87%

a) 5,5988 g = 0,2883 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,18451 g P_2O_5 = 3,29% } 3,27% P_2O_5
b) 5,5988 » = 0,2838 » » = 0,18163 » » = 3,24 »

Per. IV. 36 g trocken.

a) 0,9950 g = 0,07112 g N = 7,15% } 7,12% N
b) 0,8286 » = 0,05880 » N = 7,10 »

a) 3,2025 g = 0,267 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,17088 g P_2O_5 = 5,34%
b) 3,2025 „ = 0,2517 g „ = 0,16109 „ „ = 5,03 „ } 5,18% P_2O_5

Per. V. 64 g trocken.

a) 0,730 g = 0,0504 g N = 6,90%
b) 1,010 „ = 0,07056 „ N = 6,98 „ } 6,94% N

a) 2,149 g = 0,1110 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,07104 g P_2O_5 = 3,30%
b) 2,149 „ = 0,1113 „ „ = 0,07123 „ „ = 3,31 „ } 3,305% P_2O_5

Per. VI. 24 g trocken.

a) 0,740 g = 0,0518 g N = 7,00%
b) 1,054 „ = 0,0742 „ N = 7,04 „ } 7,02% N

a) 2,934 g = 0,198 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,1267 g P_2O_5 = 4,29%
b) 2,934 „ = 0,2028 g „ = 0,1297 „ „ = 4,40 „ } 4,35% P_2O_5

Per. VII. 81 g trocken.

a) 0,841 g = 0,05824 g N = 6,92%
b) 1,0425 „ = 0,0714 „ N = 6,85 „ } 6,88% N

a) 3,3896 g = 0,1830 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,11712 g P_2O_5 = 3,45%
b) 2,4670 „ = 0,1308 „ „ = 0,08379 „ „ = 3,39% } 3,42% P_2O_5.

Per. VIII. 24 g trocken.

a) 1,2685 g = 0,09184 g N = 7,24%
b) 0,642 „ = 0,04676 „ N = 7,28 „ } 7,26% N

a) 3,8166 g = 0,4440 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,2842 g P_2O_5 = 7,45%
b) 4,2822 „ = 0,484 „ „ = 0,30976 „ „ = 7,23 „ } 7,34% P_2O_5

Per. IX.

a) 0,732 g = 0,05824 g N = 7,32%
b) 0,299 „ = 0,02216 „ N = 7,39 „ } 7,35% N

a) 2,3655 g = 0,1628 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,1041 g P_2O_5 = 4,41%
b) 3,390 „ = 0,2463 „ „ = 0,15763 „ „ = 4,65 „ } 4,53% P_2O_5

Versuch III. IV. VI.

Nahrung: (s. o.)

1. Fleisch:

I. a) 1,830 g = 0,056 g N = 3,06%
b) 1,227 „ = 0,0386 „ N = 3,16 „ } 3,11% N
II. 3,876 „ = 0,1165 „ N = 3,16 „

a) 14,775 g = 0,0984 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,6297 g P_2O_5 = 0,427%
b) 13,449 „ = 0,9916 „ „ = 0,58644 „ „ = 0,436 „ } 0,432% P_2O_5

2. Brot:

a) 5,3044 g = 0,11452 g N = 2,16%
b) 0,9372 „ = 0,0190 „ N = 2,14 „ } 2,15% N

3. Kaffee:

a) 50 ccm = 0,0182 g N = 0,0364%
b) 50 „ = 0,0188 „ N = 0,0375 „ } 0,037% N

a) 50 ccm = 0,0195 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,01248 g P_2O_5 = 0,025 % } 0,024 % P_2O_5
b) 50 ⸗ = 0,0180 ⸗ ⸗ = 0,01152 ⸗ ⸗ = 0,023 ⸗ }

4. Bier:

a) 50 ccm = 0,0386 g N } 0,0772 % N
b) 50 ⸗ = 0,0386 ⸗ N }
(a) 100 ccm = 0,118 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0755 g P_2O_5 } 0,0767 % P_2O_5)
(b) 100 ⸗ = 0,122 ⸗ ⸗ = 0,0779 ⸗ ⸗ }

5. Wein.

a) 50 ccm = 0,01176 g N } 0,0235 % N
b) 50 ⸗ = 0,01176 ⸗ N }
a) 100 ⸗ = 0,0304 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,0195 g P_2O_5 } 0,018 % P_2O_5
b) 100 ⸗ = 0,0260 ⸗ ⸗ = 0,0167 ⸗ ⸗ }

Vers. III. Hefepräparat:

a) 0,6112 g = 0,07308 g N = 11,95 % } 12,0 % N
b) 0,4024 ⸗ = 0,04844 ⸗ N = 12,04 ⸗ }
a) 2,1058 g = 0,0135 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,00864 g P_2O_5 = 0,41 % } 0,407 % P_2O_5
b) 2,9420 ⸗ = 0,0185 ⸗ ⸗ = 0,01184 ⸗ ⸗ = 0,403 ⸗ }

Vers. IV. Nutrose:

a) 0,5579 g = 0,070 g = 12,54 % } 12,50 % N
b) 0,3013 ⸗ = 0,0375 ⸗ = 12,45 ⸗ }
a) 5,2401 g = 0,1375 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,088 g P_2O_5 = 1,68 % } 1,66 % P_2O_5
b) 5,2401 ⸗ = 0,1348 ⸗ ⸗ = 0,0862 ⸗ ⸗ = 1,64 ⸗ }

Vers. III. Koth.

Per. I. 131 g trocken.

a) 0,9818 g = 0,06169 g N = 6,28 % } 6,3 % N
b) 0,9102 ⸗ = 0,05768 ⸗ N = 6,33 ⸗ }
a) 5,1331 g = 0,3775 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,2416 g P_2O_5 = 4,707 % } 4,72 % P_2O^5
b) 5,1331 ⸗ = 0,3805 ⸗ ⸗ = 0,2435 ⸗ ⸗ = 4,74 ⸗ }

Per. II. 67 g trocken.

a) 0,9139 g = 0,06608 g N = 7,0 % } 7,12 % N
b) 0,9503 ⸗ = 0,0672 ⸗ N = 7,23 ⸗ }
a) 5,1971 g = 0,364 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,2330 g P_2O_5 = 4,48 % } 4,4 % P_2O_5
b) 5,1971 ⸗ = 0,3500 ⸗ ⸗ = 0,2240 ⸗ ⸗ = 4,31 ⸗ }

Per. III. 82 g trocken.

a) 0,9442 g = 0,05824 g N = 6,17 % } 6,17 % N
b) 0,9297 ⸗ = 0,0574 ⸗ N = 6,17 ⸗ }
a) 5,1210 g = 0,2655 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,16992 g P_2O_5 = 3,31 % } 3,325 % P_2O_5
b) 5,1210 ⸗ = 0,2675 ⸗ ⸗ = 0,1713 ⸗ ⸗ = 3,34 ⸗ }

Vers. IV. Koth.

Per. I. 173,3 g trocken.

a) 0,583 g = 0,04074 g N = 6,99 % ⎫ 7,05 % N
b) 1,0115 ⸗ = 0,07196 ⸗ N = 7,11 ⸗ ⎭

a) 5,0306 g = 0,45 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,288 g P_2O_5 = 5,72 % ⎫ 5,59 % P_2O_5
b) 5,0306 ⸗ = 0,42 ⸗ ⸗ = 0,275 ⸗ ⸗ = 5,46 ⸗ ⎭

Per. II. 120,7 g trocken.

a) 0,91 g = 0,05978 g N = 6,57 % ⎫ 6,66 % N
b) 0,876 ⸗ = 0,05908 ⸗ N = 6,74 ⸗ ⎭

a) 4,835 g = 0,40 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,256 g P_2O_5 = 5,29 % ⎫ 5,33 % P_2O_5
b) 4,835 ⸗ = 0,406 ⸗ ⸗ = 0,2598 ⸗ ⸗ = 5,37 ⸗ ⎭

Per. III. 124,2 g trocken.

a) 0,946 g = 0,0656 g N = 6,93 % ⎫ 6,95 % N
b) 1,089 ⸗ = 0,07588 ⸗ N = 6,97 ⸗ ⎭

a) 5,1342 g = 0,392 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,2509 g P_2O_5 = 4,86 % ⎫ 4,79 %
b) 5,1342 ⸗ = 0,3799 ⸗ ⸗ = 0,2426 ⸗ ⸗ = 4,72 ⸗ ⎭ P_2O_5

Vers. VI. Koth: 90,7 g trocken.

a) 0,9456 g = 0,0616 g N = 6,51 % ⎫ 6,48 % N
b) 0,9908 ⸗ = 0,06384 ⸗ N = 6,45 ⸗ ⎭

a) 2,6196 g = 0,1195 g $Mg_2P_2O_7$ = 0,07648 g P_2O_5 = 2,92 % ⎫ 2,94 %
b) 3,2658 ⸗ = 0,1525 ⸗ ⸗ = 0,0976 ⸗ ⸗ = 2,95 ⸗ ⎭ P_2O_5

XI.

Ueber die Compensation von Mitralfehlern.

Von

Dietrich Gerhardt,
a. o. Professor in Strassburg.

Die alte, auf breite klinische und anatomische Erfahrung gestützte Lehre, dass Klappenfehler am Aortenostium durch Hypertrophie des linken, solche am Mitralostium durch Hypertrophie des rechten Ventrikels compensirt werden, ist in den letzten Decennien von v. Basch[1]) und seinen Schülern lebhaft angegriffen worden. Nach ihrer Ansicht stellt die Hypertrophie des rechten Ventrikels bei Mitralfehlern nur eine Anpassung des Herzens an die durch den Klappenfehler gesetzten Kreislaufstörungen dar, ein Mittel, das weiteren schädlichen Folgen desselben vorbeugen, das aber durchaus nicht das bestehende Strömungshinderniss im Sinne der Traube'schen Compensationslehre ausgleichen, also die schädlichen Folgen beseitigen könne.

Die schädlichen Folgen eines Mitralfehlers sah man allgemein in verminderter Blutversorgung des grossen Kreislaufs, bedingt durch Erschwerung des Zuflusses zur linken Kammer oder theilweisen Rückfluss des Blutes durch das Mitralostium: der Klappenfehler war compensirt, wenn irgendwie ermöglicht wurde, dass das Blut trotz des Hindernisses in ausreichender Menge in den linken Ventrikel zufloss, und dies konnte geschehen durch Hypertrophie des linken Vorhofs und besonders durch Hypertrophie der rechten Kammer.

v. Basch, der vom Studium des Lungenkreislaufs bei isolirter Schwäche des linken Ventrikels ausging, suchte die schädlichen Folgen des Mitralfehlern in der mechanischen Erschwerung der Athem-

1) v. Basch, Klinische Zeit- und Streitfragen. 1887. — Wiener klin. Wochenschrift. 1888. — Allgemeine Physiol. und Pathol. des Kreislaufs. 1892; dann zahlreiche Arbeiten seiner Schüler, besonders Grossmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI und XX.



bedingungen; er zeigte, zunächst an seinem Kreislaufsmodell, später an Thierversuchen, dass bei Mitralfehlern, ganz ähnlich wie bei Muscarinvergiftung, sich das Blut in der Lunge staut, dass dadurch die Lunge gedehnt, die Alveolen erweitert werden, und dass diese durch strotzende Füllung der Capillaren vergrösserte Lunge zugleich steifer, starrer geworden sei, sich von den Bronchien aus schwerer aufblasen lasse als vorher, ein Zustand, den er unter dem Namen der Lungenschwellung und -starrheit zusammenfasste. Diese mechanische Behinderung der Athmung durch die Lungenhyperämie und die von ihr abhängige Erschwerung der Blutlüftung in der Lunge ist nach v. Basch die wesentliche Störung eines Mitralfehlers. Er schliesst folgerichtig, dass vermehrte Arbeit des rechten Ventrikels diese Störung niemals bessern könne, sie im Gegentheil durch die noch stärkere Füllung der Lungengefässe steigern müsse.

Dass der rechte Ventrikel dennoch regelmässig hypertrophisch gefunden werde, erklärt v. Basch folgendermaassen: In Folge des Mitralfehlers staut sich das Blut im linken Vorhof, von hier alsbald weiterhin in den Lungenvenen und durch das weite Capillargebiet der Lungen hindurch in den Lungenarterien; entsprechend der Stauung steigt natürlich der Druck in diesen Gebieten. Würde der rechte Ventrikel im selben Maass, wie früher, weiter schlagen, so würde er gegen den erhöhten Pulmonalarteriendruck das Blut nicht mehr fortbewegen können, auch in seinem Inneren würde das Blut sich stauen, der Ventrikel würde überdehnt, insufficient werden. Dem beugt er dadurch vor, dass er sich kräftiger zusammenzieht, was auf die Dauer zu einer Hypertrophie seiner Musculatur führt. Diese Hypertrophie stellt somit keine Compensation des Klappenfehlers, sondern lediglich ein Mittel zur Verhütung der Ueberdehnung des rechten Ventrikels dar, eine Accomodation an die bestehenden, durch den Klappenfehler gesetzten Verhältnisse.

Zu ähnlichen Schlüssen kommt Moritz[1]) in einer kürzlich erschienenen Arbeit, in der er gleichfalls an der Hand eines an sich sehr umsichtig und kunstreich construirten Kreislaufmodells die Folgen der Störungen der einzelnen Herzabschnitte untersucht, in der er übrigens sonst keineswegs Basch's Ansichten theilt. Moritz beobachtet am Modell, dass bei Verengerung des der Mitralklappe entsprechenden Ventils der Druck in der Lungenarterie zwar ein wenig steigt, dass diese Steigerung aber gering ist, dass die Auswurfsgrösse des Ventrikels entsprechend abnimmt und dass die vom rechten

1) Moritz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. LXVI.

Ventrikel geleistete Arbeit (Druck mal Auswurfgrösse) gleich gross bleibt. Die trotzdem bei Mitralfehlern auftretende Hypertrophie der rechten Kammer wird darauf bezogen, dass der Ventrikel wegen des erhöhten Pulmonalarteriendruckes unter vergrösserter Spannung arbeite. Moritz zeigt dann am Modellversuch, dass verstärkte Action des linken Vorhofs und (bei der Mitralinsufficienz) des linken Ventrikels den Schaden ausgleichen kann; von der Möglichkeit, dass dies auch durch verstärkte Action des rechten Ventrikels zu Stande kommen könnte, spricht er nicht; so sehr sieht er in der Hypertrophie desselben lediglich den Ausdruck der Anpassung an den verstärkten Pulmonalarteriendruck.

Andere Bearbeiter dieser Fragen, so Martius[1]), Krehl[2]), Romberg[3]), führen ohne weitere Discussion die alte Lehre an, dass der rechte Ventrikel die Compensation der Mitralstenose besorge, bei der Mitralinsufficienz beide Ventrikel betheiligt seien.

Um Klarheit über diese Dinge zu bekommen, schien mir die Beantwortung folgender Fragen nothwendig: 1. Bildet thatsächlich die Lungenschwellung und Lungenstarrheit den Hauptschaden des Mitralfehlers, oder ist es der mangelhafte Blutzufluss zum linken Ventrikel? 2. Was kommen überhaupt für Mittel in Betracht, um den Blutzufluss zum linken Ventrikel zu erleichtern? 3. Kann durch Mehrarbeit der rechten Kammer die durch einen Mitralfehler bedingte Drucksenkung im grossen Kreislauf wirklich ausgeglichen werden?

I.

Die ersten Beschwerden der Herzkranken bestehen, von Klagen mehr subjectiver Art, Herzklopfen, Herzschmerzen, abgesehen, zumeist in Dyspnoe; es ist somit verständlich, wenn die Basch'sche Schule in einer mechanischen Erschwerung der Athmung die wesentliche schädliche Folge des Herzleidens für den Organismus erblickt.

Eine Prüfung der Lehre, dass wirklich Blutstauung in der Lunge eine Erschwerung der Athembewegung bedingt, lässt sich in mehrfacher Weise vornehmen: durch Untersuchung der Respiration herzkranker Menschen oder durch Experimente an den herausgenommenen oder wenigstens den verschiedenen Eingriffen zugänglich gemachten Brustorganen von Thieren.

Versuche der ersteren Art liegen vor in einer inhaltreichen

1) Martius, Allgemeine Kreislaufstörungen, in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allg. path. Morph. und Physiol. 1895.

2) Krehl, Pathologische Physiologie.

3) Romberg in Ebstein-Schwalbe's Handbuch Bd. I. 1899.

Arbeit von Kraus[1]). Es wird hier gezeigt, dass bei Herzkranken zwar die Lüftung des Blutes, bei Körperruhe wie bei der Arbeit, eine mangelhafte ist, der Sauerstoffgehalt des Venenblutes geringer, der Kohlensäuregehalt grösser ist als bei Gesunden; dass sich dagegen die Athemgrösse bei Herzkranken und etwa gleich gebauten Gesunden nicht merklich unterscheidet und dass vor Allem bei Körperanstrengung, die bei den Herzkranken zu ausgesprochener Dyspnoe führt, die in der Zeiteinheit ein- und ausgeathmete Luftmenge in ganz ähnlicher Weise auf das 4—5fache des Ruhewerthes gesteigert wird, wie bei Gesunden, welche gleich starke Arbeit verrichten. Hierbei zeigt sich weiter, dass ganz ähnlich wie bei arbeitenden Gesunden, die Exspirationsluft sauerstoffreicher, das procentische Sauerstoffdeficit der Exspirationsluft geringer, die „alveolare Sauerstoffspannung" grösser, die „alveolare Kohlensäurespannung" niedriger ist als bei Körperruhe. Wenn der Herzkranke also thatsächlich weniger Sauerstoff in das Blut aufnimmt und weniger Kohlensäure abgiebt als der Gesunde, so liegt das nach den Kraus'schen Untersuchungen jedenfalls nicht daran, dass er nicht genügend frische Luft in die Lungenalveolen bringen kann; das Hinderniss muss an einer anderen Stelle seinen Sitz haben und zwar vermuthet Kraus, dass es in einer Veränderung (Verdickung oder auch einfacher Functionsstörung) der Alveolar- bez. Lungencapillarwand beruhe. Auf jeden Fall erweist die Kraus'sche Arbeit, dass bei Herzkranken die äussere Athmung, mag sie beeinträchtigt sein oder nicht, sicher nicht so stark geschädigt ist, um die Dyspnoe der Herzkranken zu erklären.

v. Basch sucht auch die bei Gesunden nach starker Anstrengung eintretende Dyspnoe in derselben Weise wie die der Herzkranken durch Lungenschwellung und -starrheit zu erklären (l. c. S. 86—88): Körperanstrengung führe zu Blutdrucksteigerung, und jede Steigerung des Carotisdruckes habe auch Steigerung des Druckes in der Art. pulmonalis zur Folge. Hiergegen ist einzuwenden, dass 1. die Drucksteigerung bei Muskelthätigkeit nicht constant ist[2]), dass 2. die Drucksteigerung im Aortengebiet nur dann auch zu Drucksteigerung in der Art. pulmon. führt, wenn sie excessiv ist, etwa aufs Doppelte des Normalen steigt[3]), während v. Basch selbst räth, ein Sodamanometer für die Art. pulm. zu benutzen, da man sonst die Druckdifferenzen schwer erkenne. 3. zeigen Thierversuche von Geppert und Zuntz und Versuche am Menschen von Kraus (in derselben Arbeit), dass bei Arbeitsdyspnoe der Sauerstoffgehalt des (Venen-)

1) Fr. Kraus, Die Ermüdung als ein Maass der Constitution. Biblioth. medica Abt. D. I. Heft 3. 1897.

2) Vgl. Zuntz und Tangl, Pflüger's Archiv Bd. LXX.

3) Vgl. v. Openchowski, Pflüger's Archiv Bd. XXVII.

Blutes unverändert, der Gehalt an CO_2 sogar vermindert, das Blut also besser gelüftet wird als bei Körperruhe.

Giebt somit die klinische Untersuchung der Respirationsweise mindestens keine Stütze für die Lehre vom Einfluss der Lungenhyperämie auf die Athemfähigkeit, so weisen die zahlreichen Thierversuche, die von v. Basch und seinen Schülern, zumal Grossmann[1]), Zerner[2]) und Kauders[3]) angestellt wurden, doch anscheinend so klar auf einen derartigen Einfluss hin, dass z. B. Krehl[4]) den Wiener Autoren zugiebt, es sei eigentlich kein Grund, die Ergebnisse des Thierexperimentes in diesem Fall nicht direct zur Erklärung der Verhältnisse am Menschen zu verwenden.

So viel ich sehe, bieten die Versuche der Basch'schen Schule den einen Angriffspunkt, dass sie zumeist mit ausserordentlich grossen Druckschwankungen arbeiten, wie sie in der menschlichen Pathologie kaum vorkommen. So führt Basch selbst folgendes Experiment an: man bläst die Lunge durch einen gleichmässig arbeitenden Blasebalg auf, sie erweitert sich jedes Mal um eine bestimmte Grösse; nun treibt man von einem Druckgefäss aus Flüssigkeit in die Lungenarterie, die Lunge schwillt jetzt an und erweitert sich nunmehr bei gleichem Anblasestrom weit weniger wie früher. Es ist klar, dass der Unterschied zwischen einer blutleeren und einer unter Druck gefüllten Lunge viel grösser ist, als er je intra vitam vorkommen wird. Aehnliches gilt für eine Reihe der in der ersten Grossmannschen Arbeit mitgetheilten Versuche, so den in Fig. 10 (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI S. 279) beschriebenen, in welchem der linke Vorhof völlig verschlossen wird, so dass der Aortendruck sogleich um 110 mm Hg, also wohl auf Null (absolute Werthe sind nicht mitgetheilt) abfällt, ebenso für die beiden folgenden Experimente, Compression des linken Ventrikels mit Druckabfall in der Carotis um 100 mm in Fig. 11, völligem Verschwinden der Pulse in Fig. 12. Auch bei den Versuchen mit Aortencompression (Fig. 8 und 9) handelt es sich offenbar um völlige Verlegung der Strombahn, also stärkste Hyperämie der Lunge.

Die Differenzen der Ausschläge an den Apparaten, mittels deren die Lungenerweiterung registrirt wird, sind auf allen Figuren sehr grosse; es ist aber zu bemerken, dass der Apparat, welcher bei den Versuchen mit eröffnetem Thorax zur Anwendung kam, schon für

---

1) Grossmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI. S. 20.

2) Zerner, ebenda Bd. XXVII; Wiener klin. Wochenschr. 1891.

3) Kauders, Wiener klin. Wochenschr. 1891.

4) Krehl, Pathologische Physiologie. 2. Aufl. S. 48.

sehr geringen Nachlass des Exspirationsstromes empfindlich (nur eine Nebenleitung des sonst ins Freie mündenden Exspirationsstromes führte zur Luftkapsel) und augenscheinlich so eingestellt war, dass er bei gewöhnlichem Verhalten der Lunge eben noch deutliche Ausschläge gab. Die Registrirmethode, welche bei erhaltener Brustwand (Fig. 8 und 9) angewendet wurde (zwei auf den Brustkorb gebundene, mit dem Marey verbundene Kautschukkissen) dürfte unter den gegebenen Bedingungen (Compression der Aorta mittels eines durch ein Loch der Brustwand eingeführten Ligaturstabes) doch etwas unsicher sein. Für die späteren Versuche, in denen Grossmann am Thier und Zerner am Menschen aus den Schwankungen des Inspirationsdruckes den geringeren Nutzeffect der Athmung bei der Lungenhyperämie nachzuweisen sucht, hat Kraus schon Zweifel an der Eindeutigkeit der erhaltenen Zahlenwerthe erhoben.

Dass die Versuche von v. Basch und seinen Schülern für die Thatsache, dass Lungenhyperämie den Lungenluftraum erweitert, beweisend sind, kann schon nach der Darstellung der Autoren kaum bezweifelt werden. Ich konnte mich von der Richtigkeit der Angaben leicht überzeugen durch Wiederholung des einfachsten der Basch'schen Experimente: Man leitet durch eine frische Hundelunge einen Salzwasserstrom und verbindet die Trachea mit einem ca. 3 mm weiten Wassermanometer; durch Behinderung des Abflusses aus der Lungenvene staut sich die Flüssigkeit in den Lungengefässen, die Lunge schwillt deutlich an und am Manometer steigt das Wasserniveau in dem mit der Trachea verbundenen Schenkel. (Der Versuch gelingt bei mittlerem Luftgehalt der Lunge besser als wenn dieselbe collabirt ist; es ist deshalb zweckmässig, zwischen Trachea und Manometer ein T-Rohr einzuschalten und vom freien Schenkel aus die Lunge etwa bis zur Grösse, die sie im Körper hatte, aufzublasen, wobei das Manometer einen Druck von 2—3 cm Wasser anzeigt.)

Ich stimme also v. Basch darin bei, dass Blutstauung in der Lunge zu einer Erweiterung der Alveolen führt; und es ist a priori klar, dass eine solche Vergrösserung des Lungenluftraumes, wenn sie bedeutend wird, die Aufnahmefähigkeit der Lunge für weitere Luftmengen, d. i. die Lungenventilation, erschweren muss. Mir scheint aber der Beweis dafür noch nicht erbracht, dass diese Vergrösserung des Lungenluftraumes wirklich derartig hohe Werthe erreicht. In meinem eben erwähnten Versuch erfolgte die durch Stauung des Gefässinhaltes bedingte Saugwirkung auf den Lungenluftraum unter einem Druck von ca. 1/2 cm Wasser; die durch An-

saugen der Manometerflüssigkeit gewonnene Vergrösserung des Lungenluftraumes betrug ca. 7 cbmm, also eine für die Lungenlüftung kaum in Betracht kommende Grösse, auch wenn man berücksichtigt, dass es sich um die Organe eines kleinen Hundes von ca. 5 kg handelte.

Um, soweit das überhaupt möglich ist, auf Grund von Thierexperimenten Anhaltspunkte über die Bedeutung der Lehre von der Lungenstarrheit für die Klinik zu gewinnen, suchte ich die Versuche so einzurichten, dass sie nicht sowohl mittels subtiler Methoden die theoretische Frage, ob die Lunge starrer werde oder nicht, beantworten, vielmehr angeben sollten, ob ein praktisch in Betracht kommender Unterschied im Luftaufnahmevermögen der Lunge bei normalem Blutlauf und bei Stauung hervortrete. Da nach den Untersuchungen von Geppert[1]) bei Emphysem, von Sackur[2]) bei Pneumothorax, also bei sehr bedeutender Erschwerung der Lungenlüftung, noch normale Gasmengen respirirt werden, war zu erwarten, dass die Lungenhyperämie, falls sie wirklich ein so wesentliches Respirationshinderniss bildet, sehr deutlich hervortretende Differenzen gegenüber der normal durchströmten Lunge bedingen müsse, auch wenn die Versuchsanordnung erst Unterschiede von 5—10 ccm sicher anzeigte.

Ein Hund wurde verblutet, nach Ablauf der Hauptblutmenge wurden die Gefässe von der Jugularvene aus mit Salzwasser blutleer gespült. Dann wurden unter Vermeidung von Lufteintritt Kanülen eingebunden in den Stamm der Lungenarterie und ins linke Herzohr; eine quer um die Herzventrikel oder um die aufsteigende Aorta gelegte Ligatur verhinderte anderweitigen Flüssigkeitsabfluss. Jetzt wurden die Brustorgane herausgenommen und unter eine grosse Glasglocke gebracht; dieselbe enthielt zwei durch doppelt durchlöcherte Gummistöpsel verschliessbare Bohrungen; durch die eine wurden die zu der Lungenarterie und dem linken Vorhof führenden Schläuche geleitet, die andere enthielt das in die Trachea eingebundene Glasrohr, daneben ein zweites Glasrohr, das frei ins Lumen der Glocke mündete und aussen durch einen Schlauch mit der Luftkapsel eines kleinen Spirometers verbunden war. Zum gleichmässigen Aufblasen der Lunge stand mir der sehr constant arbeitende, durch Wassermotor getriebene Apparat zur Verfügung, der im hiesigen pharmakologischen Institut zur künstlichen Respiration im Gebrauch ist. Das zur Lungenarterie führende Rohr wurde mit einem mit

1) Geppert, Charité-Annalen Bd. IX.
2) Sackur, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIX.

0,7 procent. Salzlösung oder defibrinirtem Blut gefüllten Reservoir in Verbindung gebracht, das aus dem linken Vorhof kommende führte etwa in gleicher Höhe mit dem Vorhof ins Freie; beide Zuleitungen waren dicht ausserhalb der Glocke mit Steigröhren versehen. Die Glocke selbst schloss luftdicht auf der Unterlage, eine eingesetzte Schale mit Wasser schützte die Lungenoberfläche vor Eintrocknung.

Wurde die Lunge, die am Trachealrohr frei aufgehängt war, vom Gebläse her mit Luft gefüllt, dann verdrängte sie natürlich das gleiche Quantum Luft aus der Glocke, dieses trat in die gut äquilibrirte Spirometerkapsel und konnte hier leicht gemessen werden. Der Durchmesser dieser Kapsel betrug 11 cm, Hebung der Kapsel um 1 cm entsprach also einem Lufteintritt von 95 ccm, die Ablesungen konnten leicht auf $^1/_2$ mm, entsprechend $4^1/_2$ ccm Luft, genau ausgeführt werden.

Ich untersuchte zunächst den Einfluss stärkeren und geringeren Druckes in der Lungenarterie.

Versuch I.

Nummer	Bemerkungen	Spirometerschwankungen		
		Maximum	Minimum	Differenz
1	Druck in Art. pulm. 23 ccm Kochsalzlösung Ven. pulm. —0,8 ccm Kochsalzlösung	7,1 7,1 7,05 7,1 7,15	8,1 8,15 8,05 8,1 8,15	10 10,5 10 10 10
2	Art. pulm. 29,5 Ven. pulm. —0,8	7,2 7,2 7,2 7,2 7,2 7,25 7,25 7,25	8,1 8,1 8,2 8,2 8,17 8,2 8,3 8,3	9 9 10 10 9,7 9,5 10,5 10,5
3	Art. pulm. 23 Ven. pulm. —1,2	7,25 7,25 7,3 7,25 7,3 7,2	8,2 8,2 8,25 8,2 8,1 8,1	9,5 9,5 9,5 9,5 8 9
4	Art. pulm. 29,7 Ven. pulm. —1,0	7,4 7,4 7,4 7,4	8,4 8,4 8,4 8,4	10 10 10 10

Hierbei treten also keine sicheren Unterschiede in der Lungendehnbarkeit auf. Im folgenden unmittelbar angereihten Versuche wurde das Abflussrohr, welches in den linken Vorhof eingebunden

war, fast ganz zugeklemmt, also starke Stauungshyperämie der Lungengefässe erzeugt.

Nr.	Bemerkungen	Art.	Ven.	Spirometerschwankungen		
				Maximum	Minimum	Differ.
5		29	23	8,4	9,5	11
				8,4	9,5	11
				8,4	9,5	11
				8,4	9,5	11
	Ven. pulm. bis auf 24 gestiegen			8,4	9,5	11
				8,4	9,45	10,5
				8,45	9,5	10,5
				8,45	9,5	10,5
6	Klemme geöffnet.					
		29,1	−0,8	7,7	8,7	10
				7,7	8,65	9,5
				7,7	8,65	9,5
				7,7	8,7	10
7	Verstärkung des Anblasestroms	27,4	−1,0	8,8	10,7	19
				8,8	10,7	19
				8,9	11,0	21
8	Venenabfluss zugeklemmt	27,2	6	9,0	11,0	20
	Venendruck steigt allmählich			9,1	11,1	20
				9,2	11,1	19
			11	9,3	11,8	25
				9,4	11,6	22
				9,6	11,5	19
				9,7	11,6	19
		26,5	26	10,0	11,8	18
				10,1	11,9	18
				10,2	12,0	18
				10,3	12,1	18
9	Klemme geöffnet	27,5	−1,5	9,5	11,1	16
				9,5	10,9	14
				9,5	11,4	19
				9,5	11,4	19
				9,5	11,3	18
10		31	−0,8	10,2	12,2	20
				10,2	12,0	18
				10,2	12,2	20
				10,2	12,2	20
11	Druckgefäss gehoben	63,5	5,2	11,1	13,0	19
				11,4	13,4	20
				11,5	13,6	21
				11,8	13,7	19
12	Vene zugeklemmt, Venendruck	62	55	13,2	15,2	20
	steigt rasch			13,6	15,4	18
				14,0	15,8	18
	Aussen an der Lunge beginnt			14,5	16,0	15
	Flüssigkeit abzutropfen.			14,8	15,3	15

Während der drei letzten Aufblasungen tropfte reichlich Flüssigkeit von der Aussenseite der Lunge ab, und als die Lunge aus dem Apparat genommen wurde, entleerte sich aus den Luftwegen reichlich schaumige Flüssigkeit; offenbar waren die Capillaren unter dem hohen Druck durchlässig geworden. Zwischen Versuch 9 und 10 war der Versuch 5/4 Stunde lang unterbrochen worden, die Lunge blieb während dieser Zeit im Apparat. Die Auschlaggrössen in Abth. 10 zeigen, dass keine wesentlichen Aenderungen der Elasticitätsverhältnisse vor sich gegangen waren; ich glaube deshalb nicht, dass die durch das Lungenödem documentirte Störung der vitalen Functionen der Capillaren auf die Lungenelasticität von Einfluss war.

Die abgelesenen Werthe stimmen in keiner Versuchsabtheilung vollkommen unter einander überein; ob die Differenzen durch Schwankungen des Anblasestromes oder durch irgend welche Einflüsse von Seiten der Lungen selber bedingt sind, mag dahingestellt bleiben; auf jeden Fall schwanken sie nur wenig nach oben und unten von einem recht constanten Mittelwerth; nur in 3 Fällen finden sich stärkere Abweichungen: während der zunehmenden Gefässfüllung in Abth. 5 und 8 sind die Werthe vorübergehend auffallend gross, unmittelbar nach Beginn der Gefässentlastung in Abth. 9 sind sie abnorm gering, und schliesslich am Ende von Abth. 10, mit dem Eintritt des Lungenödems, nehmen sie stark ab.

Im Ganzen bleibt die Grösse des Lufteintritts in die Lungen bei ganz verschiedener Gefässfüllung constant, jedenfalls lässt sich kein bestimmter Einfluss der Gefässfüllung aus den Zahlen herauslesen.

Das Niveau des Spirometers wurde mit zunehmender Gefässfüllung beträchtlich gehoben, das Lungenvolumen also vergrössert; dies ist natürlich vorwiegend bedingt durch die strotzendere Füllung der Gefässe selbst, zumal der ausserhalb der Lunge gelegenen Theile der Lungenvenen und des linken Vorhofs, zum geringeren Theil durch die Vergrösserung des Lungenbinnenraums in Folge der Gefässfüllung, die Lungenschwellung im Basch'schen Sinne. Dass letzterer Summand mit betheiligt ist, schliesse ich aus meinem oben angeführten Versuchsresultat; mir scheinen aber auch einige Zahlen aus dem jetzt in Rede stehenden Versuch dafür zu sprechen, nämlich das Anwachsen des Athemvolumens während der zunehmenden Gefässfüllung und das correspondirende Sinken desselben während der Gefässentlastung.

Der folgende Versuch, unter denselben Bedingungen an der Lunge eines 15 Pfund schweren Hundes angestellt, gab dieselben Resultate, nur fehlt die eben besprochene Erscheinung des Anwachsens

der Athemvolumina mit der zunehmenden Gefässfüllung; doch ist zu bemerken, dass bei diesem Versuch die einzelnen Aufblasungen der Lunge in viel grösseren Zwischenräumen als bei Versuch I, ausgeführt wurden, wodurch jene Erscheinung verdeckt worden sein kann.

Versuch II.

Nr.	Bemerkungen	Druck in		Spirometerstand		
		Art. pulm.	Ven. pulm.	Minimum	Maximum	Differ.
1	Ausfluss verengt	20	13	9 8,9 8,7	6,5 6,4 6,1	2,5 2,5 2,6
2	Ausfluss frei	22	4½	9,0 9,0 9,0	6,5 6,5 6,5	2,5 2,5 2,5
3	Druckgefäss erhöht, Ausflussrohr verengt.	33	17 steigt bis 31	8,7 8,5 8,5 8,4 8,4 8,4	6,5 6,1 6,4 6,0 6,0 5,9	2,2 2,4 2,1 2,4 2,4 2,5
4	Druckgefäss etwas erhöht, Ausflussrohr noch verengt	38	35	7,6 7,6 7,5 7,5	5,1 5,1 5,0 5,0	2,5 2,5 2,5 2,5
5	Ausfluss frei	36	5½	8,0 8,0 8,1 8,1 8,1	5,5 5,6 5,6 5,6 5,6	2,5 2,4 2,5 2,5 2,5
6	Ausfluss verengt	35	30	7,6 7,6 7,4 7,2 7,2 7,2	5,2 5,0 4,8 4,6 4,7 4,7	2,4 2,6 2,6 2,6 2,5 2,5
7	Ausfluss frei	34	4½	7,9 7,9 7,9 7,9 8,0	5,4 5,6 5,5 5,4 5,3	2,5 2,3 2,4 2,5 2,7
8	Ausfluss frei	35,5	5	8,0 7,9 7,9	5,5 5,4 5,4	2,5 2,5 2,5
9	Ausfluss verengt	35,5	30—35	7,1 7,0 7,0 6,8 6,6 6,6 6,6 6,6	4,7 4,6 4,4 4,4 4,3 4,2 4,2 4,2	2,4 2,4 2,6 2,4 2,3 2,4 2,4 2,4

Nr.	Bemerkungen	Druck in		Spirometerstand		
		Art. pulm.	Ven pulm	Maximum	Maximum	Differ.
10	Ausfluss frei	34	4½	7,2	4,8	2,4
				7,2	4,8	2,4
				7,2	4,7	2,5
				7,2	4,8	2,4
				7,0	4,5	2,5
				7,0	4,0	3,0
				7,1	4,6	2,5
				7,1	4,6	2,5
				7,1	4,6	2,5

Mir scheinen diese Versuche zu zeigen, dass die Gefässfüllung der Lunge zwar eine geringe Vergrösserung des Lungenluftraumes bewirkt, dass aber die dadurch erzeugte Starrheit der Lunge doch nicht so bedeutend ist, um eine merkliche Erschwerung des Luftzutrittes zu verursachen. Dabei ist noch zu bemerken, dass bei diesen Versuchen die Bedingungen für die mechanischen Wirkungen der Hyperämie noch möglichst günstige waren — der Arteriendruck höher, in einzelnen Versuchen 2—3 mal so hoch als er unter normalen Umständen anzunehmen ist, und der Venenabfluss vollkommen verlegt, so dass der Venendruck dem arteriellen fast gleichkam — Bedingungen, wie sie beim herzkranken Menschen auch bei extremer Stauung nie erreicht werden.

Ich kann demnach nicht glauben, dass durch Lungenhyperämie eine wirklich bemerkenswerthe Erschwerung der Athembewegung verursacht wird und kann demgemäss auch der mechanischen Behinderung der äusseren Athmung im Krankheitsbild der venösen Herzfehler keine erhebliche Bedeutung beimessen. Mir scheint somit kein Grund vorzuliegen, die wesentliche Störung der Mitralfehler für den Gesammtorganismus in einem anderen Momente zu suchen, als bei den sonstigen Kreislaufstörungen, nämlich in einer Erschwerung des Blutstromes und damit in mangelhafter Blutversorgung der Organe. Eine Compensation der Mitralfehler wird dann dadurch geleistet werden können, dass der erschwerte Blutdurchfluss durch das Mitralostium auf irgend welche Weise verbessert wird.

II.

Eine Erleichterung des Blutdurchflusses durch das Mitralostium kann offenbar nur dadurch erzielt werden, dass der Druckunterschied zwischen Vorhof und Ventrikel vermehrt wird. Verschiedene Autoren [1]) weisen darauf hin, dass die Mitralstenose [2]) an sich schon, abgesehen

1) So Moritz, a. a. O. S. 428.

2) Im Folgenden ist meist nur von Mitralstenosen die Rede, weil hier die Verhältnisse einfacher liegen und sich im Experiment besser nachahmen lassen;

von aller Compensation, zu einer Druckvermehrung im Vorhof und einer Drucksenkung im Ventrikel führt, somit bereits eine Druckverschiebung anbahnt, wie sie zur Ueberwindung des Hindernisses erforderlich ist; es ist denkbar, dass auf diese Weise geringe Stenosen in der That ohne wesentlichen Einfluss auf die Strömungsweise des Blutes bleiben, etwa wie ein in einem Fluss aufgeführtes Wehr die Durchschnittsgeschwindigkeit des Flusses nicht vermindert.

Einigermaassen beträchtliche Stenosen erfordern jedoch stärkere Energieproduction, wenn die Strömung trotz des Hindernisses in ausreichender Weise vor sich gehen soll.

Normalerweise strömt das Blut durch das Mitralostium in Folge der Wirksamkeit der Contraction dreier Herzabschnitte, des linken Ventrikels, des rechten Ventrikels und des linken Vorhofes. Der linke Ventrikel erweitert sich mit Beginn der Diastole mit einer gewissen Energie — ob sie durch active Erweiterung oder einfach durch die Elasticität des in den diastolischen Zustand übergehenden Muskels bedingt wird, ist noch strittig — und erzeugt dadurch negativen Druck in seinem Inneren, wirkt also ansaugend auf den Vorhofinhalt; im Vorhof hat sich mittlerweile während der Kammersystole das mit gewissem, allerdings niederem, Druck und Geschwindigkeit aus den Lungenvenen einfliessende Blut angesammelt, der Vorhofdruck hat sein Maximum (ca. 5—10 mm Hg) erreicht, und mit der Oeffnung der Mitralklappe strömt der Vorhofsinhalt in Folge der verhältnissmässig grossen Druckdifferenz rasch in die Kammer ein. Bei der nunmehr hergestellten weiten Communication zwischen beiden Herzabschnitten bilden beide jetzt einen unter gleichem Druck stehenden Raum.

Während der folgenden Phase der Diastole, d. i. während Kammer und Vorhof beide völlig erschlafft sind, vertheilt sich das continuirlich aus den Lungen zufliessende Blut gleichmässig auf die aus Kammer und Vorkammer gebildeten Höhlen und steigert hier gleichmässig den Druck. In der letzten Phase contrahirt sich der Vorhof und presst seinen Inhalt in den Ventrikel.

Besteht eine Mitralstenose, dann wird der Ausgleich der Druckdifferenz zu Beginn der Diastole auf jeden Fall nur langsamer stattfinden, es wird die Zeit des Einströmens von Blut in den Ventrikel länger dauern, die Phase der gleichmässigen Füllung von Vorhof und Ventrikel verkürzt werden.

---

mit geringen Modificationen lassen sich alle Folgerungen auch auf Mitralinsufficienzen anwenden.



Entleerung des Vorhofes trotz stärkerer Stenose könnte nun auf dreierlei Weise erzielt werden: am einfachsten dadurch, dass der Vorhof sich mit entsprechend stärkerer Kraft contrahirt: ferner dadurch, dass der linke Ventrikel bei seiner Erweiterung eine stärkere Saugwirkung entfaltet; endlich dadurch, dass das Lungenvenenblut unter stärkerem Druck in den Vorhof gelangt.

Raschere Strömung erzeugt an verengten Stellen leicht Geräusche; so wird auch der Rückschluss berechtigt sein, dass Auftreten von Geräuschen Zunahme der Strömung anzeigt. Man hört bei Mitralstenosen Geräusche während der Diastole entweder kurz vor der folgenden Systole, das bekannte präsystolische Geräusch; oder am Beginn der Diastole, kurz nach der Erschlaffung der Kammer als kurzes Blasen, bei stärkerer Entwickelung als längeres, allmählich verhallendes, „postsystolisches“ (Sansom) oder „protodiastolisches“ (Potain) Geräusch; bei unregelmässiger Herzaction lässt sich die Zugehörigkeit des präsystolischen Geräusches zur folgenden, die des postsystolischen zur vorausgegangenen Herzaction leicht feststellen; verhältnissmässig selten gehen beide Geräusche in einander über, meist nur bei starker Stenose und kurzer Diastole; häufig hört man nur eines von beiden Geräuschen.

Das präsystolische Geräusch wird allgemein auf Vorhofcontraction bezogen, und es liegt nahe, mindestens für die Fälle, wo das präsystolische Geräusch allein gehört wird, zu schliessen, dass es auf verstärkte Vorhofcontraction zu beziehen sei. In der That bildet Hypertrophie (neben Dilatation) des linken Vorhofes wohl die regelmässigste Folgeerscheinung der Mitralstenose und sie kann bei geringem Grad des Klappenfehlers die einzige sein; ich kann das durch 2 Fälle belegen, die ich im hiesigen pathologischen Institut untersuchen konnte; bei beiden bestand keinerlei Hypertrophie des rechten Ventrikels, dagegen deutliche Wandverdickung des linken Vorhofes, mässige alte Mitralstenose (das Ostium für 2 Finger eben durchgängig), keine Anomalie am linken Ventrikel.

Wieweit durch vermehrte Contraction des Vorhofes eine Mitralstenose compensirt werden kann, lässt sich nicht sicher angeben; dass die Hilfe, welche durch Mehrthätigkeit des Vorhofes geliefert werden kann, nicht sehr gross ist, geht aber aus einer Reihe von Momenten deutlich hervor; unter ihnen steht obenan die geringe Muskelmasse, welche auch bei recht starker Hypertrophie des Vorhofes thatsächlich erreicht wird, nach den Wägungen von Hirsch[1])

---

1) Hirsch, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LXVIII. S. 326.

beträgt sie meist noch nicht das Doppelte des normalen Gewichtes; ferner die Thatsache, dass man bei Registrirung der Lungenluftpulse nach Landois keine der Vorhofpulsation entsprechende Zacke erhält, während sich bei der Weite der klappenlosen Lungenvenen ein wirklich kräftiger Vorhofpuls, zumal bei verengter Mitralis, leicht in die kleinen Lungengefässe fortpflanzen und in Pulsation der respiratorischen Luftsäule bemerklich machen sollte. Drittens scheint mir auch die klinische Beobachtung Anhaltspunkte dafür zu bieten, dass der linke Vorhof bei Mehranforderungen leicht versagt.

F. Müller und Seifert geben in der neuesten Auflage ihres Taschenbuches an, dass bei Combination von Mitralstenose und -insufficienz das durch die erstere bedingte Geräusch nicht präsystolisch, sondern rein diastolisch (= postsystolisch) sei, ein Verhalten, das ich nach eigenen Erfahrungen zwar nicht als ausnahmslos, aber doch als regelmässig bestätigen kann. Da die durch Mitralinsufficienz bedingten Strömungsverhältnisse kaum die Entstehung des präsystolischen Geräusches verhindern können, scheint mir der Schluss berechtigt, dass bei Mitralinsufficienz die Vorhofscontractionen in Folge der ständigen Ueberdehnung leicht versagen, ähnlich wie bei Tricuspidalinsufficienz ausweislich des Jugularvenenpulses die Contractionen des rechten Vorhofes gewöhnlich bald aufhören (vgl. meinen Aufsatz über Venenpulse dieses Arch., Bd. 34); und wie im letzteren Fall dann, wenn eine Herzcontraction abnorm rasch der vorangehenden folgt, wenn also der Vorhof noch verhältnissmässig leer ist, nun die präsystolische Venenpulszacke wieder auftritt, so erscheint bei solchen überstürzten (sog. „frustranen") Contractionen bei Stenose und Insufficienz der Mitralklappe gewöhnlich das präsystolische Geräusch, in beiden Fällen hängt das Ausbleiben der Vorhofcontraction also wohl nur von der Ueberdehnung des Vorhofes ab; das zeigt aber gerade, wie leicht der Vorhof versagt, und wie wenig seine Thätigkeit auf die ganze Circulation von Einfluss ist. Uebrigens findet sich schon bei Traube[1]) eine Bemerkung, dass das Auftreten eines Geräusches zu Beginn der Diastole (im Gegensatz zum präsystolischen) vielleicht eine Beeinträchtigung der Vorhofthätigkeit bedeute. Das leichte Versagen des Vorhofes ist ja zudem aus dem Thierexperiment bekannt.

Die andere Form des diastolischen Mitralstenosengeräusches, das postsystolische, beginnt genau in dem Moment, wo — soweit unsere Kenntnisse reichen — die Mitralklappe sich öffnet, also gerade dann,

1) Traube, Ges. Abhandlungen Bd. III. S. 252.

wenn die Saugwirkung des Ventrikels beginnt. Kann man etwa schliessen, dass die Mitralstenose durch stärkere active Dilatation des Ventrikels compensirt wird? Ich habe seit Jahren bei allen Fällen von Mitralstenose, die zur Section kamen, nach Zeichen von Hypertrophie des linken Ventrikels gesucht, gerade weil ich von dem Auffinden bestimmter hypertrophischer Muskelzüge eine Bestätigung von Krehl's Vermuthung erhoffte, dass die active Dilatation durch Contraction bestimmter Längsfaserzüge bedingt werde. Bei uncomplicirter Mitralstenose habe ich (wie Dunbar[1]), Barth[2]), Hirsch[3]) nichts von Hypertrophie der linken Kammer finden können, weder an einzelnen Faserbündeln noch an der Gesammtmuskelmasse. Durch anatomische Untersuchung wird also die Vermuthung, dass der Ventrikel stärker sauge, nicht gestützt; aber auch klinische Erfahrungen scheinen mir dagegen zu sprechen. Ich beobachte seit einem Jahr eine Kranke mit ausgeprägter Mitralstenose, langsamem Puls und lautem postsystolischem Geräusch, bei welcher zeitweise pulsus bigeminus et alternans besteht; der zweite Herzschlag folgt dem ersten fast unmittelbar, er ist so schwach, dass man den zugehörigen Puls an der Carotis nur eben noch, an der Radialis gar nicht fühlt. Trotz dieser Schwäche des Herzschlages folgt ihm ein lautes, langes, diastolisches Geräusch, welches jenem Geräusch nicht nachsteht, das man zu den Zeiten, wo der Puls gleichmässig stark ist, nach jedem einzelnen Herzschlag hört. Hier hängt die Stärke des Geräusches offenbar nicht von der Stärke der Herzcontraction ab, sie lässt sich also auch nicht zum Rückschluss verwenden, dass das Geräusch und mit ihm der stärkere Blutzufluss zu Beginn der Diastole auf eine active Erweiterung des Ventrikels — welche doch nach einer unvollkommenen Contraction minimal sein müsste — zu beziehen sei.

Spricht somit nichts für eine stärkere Saugwirkung des linken Ventrikels, so wird man die Ursache für den kräftigeren Luftzufluss zu Beginn der Diastole in vermehrtem Druck des Vorhofsinhaltes suchen, der natürlich nur durch verstärkten Druck vom rechten Ventrikel her bedingt sein kann; und man wird leicht in dem regelmässigen Befund von Hypertrophie des rechten Ventrikels bei Mitralstenosen die Bestätigung dieses Schlusses erblicken.

Da aber an dieser Bedeutung des hypertrophischen rechten Venrikels Zweifel erhoben worden sind, schien es nicht überflüssig,

1) Dunbar, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. XLIX.
2) Barth, Dissert. Zürich 1899.
3) Hirsch, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LXVIII.

etwas genauer auf die Frage einzugehen, ob denn vermehrte Thätigkeit des rechten Ventrikels überhaupt im Stande ist, den durch Mitralstenose gesunkenen Druck in der Aorta wieder zu erhöhen.

III.

Unter normalen Verhältnissen hat das aus dem rechten Ventrikel ausgetriebene Blut nur den Widerstand der Lungencapillaren (oder, vielleicht richtiger, der Lungenarteriolen) zu überwinden. Jenseit dieses Hindernisses kommt es unter niedrigem Druck an, es ist also ein grosser Theil des vom rechten Ventrikel erzeugten Druckes zur Ueberwindung des Widerstandes in der Lunge verbraucht worden.

Ist das Mitralostium verengt, dann stellt sich dem aus der Lunge kommenden Blut ein neuer Widerstand entgegen; und man wird a priori Zweifel haben können, ob Druckvermehrung in der Lungenarterie, also oberhalb des ersten Widerstandes, eine derartige Drucksteigerung im Lungenvenengebiet zur Folge haben kann, dass das weitere Strömungshinderniss, das verengte Mitralostium, noch mit genügender Geschwindigkeit passirt werden kann.

Es ist dies offenbar nur möglich, wenn der Widerstand, den die Lungencapillaren der Strömung bieten, nicht allzu gross ist, denn sonst würde Druck und Geschwindigkeit des Lungenarterienblutes annähernd vollständig zur Ueberwindung der Reibung verwendet werden. Ueber die Bedeutung dieses Momentes liegen theils mangelhafte, theils widersprechende Litteraturangaben vor. Auf Thierversuche gegründete Daten darüber, ob Drucksteigerung in der Lungenarterie ohne Weiteres auch Drucksteigerung in der Lungenvene zur Folge habe, konnte ich nicht finden. Wohl aber ist die Frage nach der Beeinflussung des Lungenarteriendruckes durch Druckschwankungen in den Lungenvenen vielfach experimentell studirt worden. Zahlreiche von Basch und seinen Schülern publicirte Versuche ergeben übereinstimmend, dass bei Stauung des Blutes im linken Vorhof (durch Quetschung des Ventrikels, Verlegung des Mitralostiums, Compression der Aorta) der Pulmonalarteriendruck alsbald beträchtlich steigt; ähnliches ergiebt sich aus älteren pharmakologischen Untersuchungen (von v. Openchowski[1]) u. A.). Dagegen behauptet Löwit[2]), dass die Stauung im linken Vorhof sich zwar in die Lungenvenen, nicht aber über dieselben hinaus fortpflanze, den Grund sucht er in noch unbekannten Vorrichtungen in den Lungencapillaren oder

1) Openchowski, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI und Pflüger's Archiv Bd. XXVII.

2) Löwit, Ziegler's Beiträge Bd. XIV. S. 301 ff. und Centralbl. f. allgem. Pathol. Bd. VI.



der Lunge selbst, welche einer derartigen Druckfortpflanzung genügenden Widerstand entgegensetzen sollen.

Die Löwit'sche Auffassung kommt hinsichtlich der Bedeutung der Hypertrophie des rechten Ventrikels bei Mitralfehlern offenbar — er selbst führt diesen Schluss allerdings nicht in extenso aus — zu entgegengesetztem Resultat wie die Basch'sche Lehre. Löwit leugnet die Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes als rein mechanische Folge der Stauung vom linken Vorhof her, während v. Basch diesen Factor allein gelten lässt, Löwit anerkennt die compensatorische Bedeutung der rechtsseitigen Hypertrophie, welche Basch leugnet.

Ich habe in derselben Weise, wie Grossmann eine Drucksteigerung in den Lungenvenen dadurch erzielt, dass ich am künstlich respirirten Hund vom Herzohr aus in den Vorhof einen mit einem kleinen Kautschukballon montirten Katheder einführte; vorher waren Carotis und ein Ast der art. pulm. mit Hg-Manometern, ein Ast der ven. pulm. (beide Male wurden die zum linken Unterlappen führenden Gefässe benutzt und natürlich in die Arterie wie in die Vene die Canüle herzwärts eingebunden) mit einem Wassermanometer verbunden worden; durch Aufblasen des Ballons wurde das Mitralostium verlegt (dass der Ballon richtig lag, zeigte die später ausgeführte Section), das Verhalten des Carotisdruckes gab einen Anhalt für die Grösse der Stenose.

In den folgenden Tabellen sind alle Druckwerthe in mm Hg angegeben; die Zahlen jeder Horizontalreihe entsprechen der Wirkung einer Ballonaufblasung, dazwischen stellten sich mit dem Freigeben des Ballons jedes Mal rasch die Ausgangswerthe her.

Versuch III.

Druck in		
Ven. pulm.	Art. pulm.	Carotis
5	20	46
steigt	steigt	sinkt
3	0	0
3	0	0
8	2	2
1	0	0
13	6	24
4	0	4
8	4	10
7	4	0
17	8	34
21	11	—
5	0	16
5	0	18
5	0	18
20	12	28
4	0	0
1	0	0
3	0	$3^1/_2$

Versuch IV.

Druck in		
Ven. pulm.	Art. pulm.	Carotis
7	28	56
steigt	steigt	sinkt
2	0	0
6	0	4
11	8	20
7	—	14
3	0	3
8	5	8
11	10	12
5	5	6
4	2	4
14	8	14
5	3	2
16	6	12
7	3	4

Beide Versuche zeigen übereinstimmend, dass Stauung im linken Vorhof, wenn sie den Vorhofdruck um mehr als etwa 5 mm Hg steigert, auch eine Erhöhung des Druckes in der Lungenarterie zur Folge hat; die Curven selbst (auf ihre Wiedergabe glaube ich verzichten zu können) lassen zudem erkennen, dass die Steigerung in der Arterie nur 1—2 Secunden später als in der Vene beginnt und bereits nach 5—8 Herzschlägen das Maximum erreicht hat. Das Verhältniss der Druckerhebung in Arterie und Vene ist nicht constant, meist ist der Zuwachs in der Arterie etwa halb so hoch als in der Vene, in manchen Einzelversuchen der Versuchsreihe IV nähern sich beide Werthe viel mehr, ohne dass ich einen Grund für diese Steigerung finden konnte. Der Carotisdruck erfuhr in beiden Versuchen meist nur geringe Herabsetzung, die Stauung im Vorhof war also, wie ja auch die Druckwerthe in den Lungenvenen erwiesen, keine sehr grosse; trotzdem hob sich der Druck in der art. pulm. deutlich.

Die Versuche bestätigen die Basch'sche Angabe, dass die Lungengefässe der Fortpflanzung des Druckes kein grosses Hinderniss bieten; sie machen wahrscheinlich, dass diese Druckfortpflanzung auch in umgekehrter Richtung stattfinden könne, aber sie erweisen noch nicht, dass der rechte Ventrikel im Stande ist, den Druck im linken Vorhof soweit zu erhöhen, dass der Blutdurchfluss durch ein verengtes Mitralostium wesentlich erleichtert werde.

An seinem Kreislaufmodell demonstrirt v. Basch[1]), dass durch verstärkte Arbeit des rechten Ventrikels bei Mitralinsufficienz eine geringe Hebung des arteriellen Druckes erreicht werde, dass aber bei Mitralstenose jeder Einfluss auf die Höhe des Aortendruckes ausbleibe.

Da sich isolirte Mehrarbeit des rechten Ventrikels im Thierversuch kaum erreichen lässt, versuchte ich (wie v. Basch schon in ähnlicher Weise bei anderen Versuchen gethan), den stärkeren Druck in der Pulmonalarterie dadurch zu bewirken, dass ich Kochsalzlösung unter Druck einfliessen liess und prüfte, ob es dadurch gelingt, den durch Verengerung des Mitralostiums gesunkenen Carotisdruck wieder zu heben.

Die Versuchsanordnung entspricht nicht vollkommen den Verhältnissen, deren Einfluss eigentlich geprüft werden sollte: es wird nicht lediglich der Pulmonalarteriendruck gesteigert, sondern gleichzeitig mehr Flüssigkeit in das Gefäss getrieben, und es ist bekannt,

1) v. Basch, Allgem. Physiol. und Pathol. des Kreislaufs. S. 121 und 126.

dass Vermehrung der Blutmenge (wenigstens für kurze Zeit) den Druck in allen Gefässgebieten steigert. Indessen ist die zu entscheidende Frage doch in letzter Linie die, ob es möglich ist, durch Druckvermehrung in der Lungenarterie den Durchfluss durch das Mitralostium so zu vermehren, dass der linke Ventrikel genügend Blut erhält, um seinen Inhalt wieder unter normalem Druck auszuwerfen; denn die Druckerniedrigung in der Carotis kam ja nicht durch mangelhafte Ventrikelthätigkeit, sondern durch Mangel an Auswurfmaterial zu Stande. Und ferner ist der Unterschied in den präsumirten und den im Versuch realisirten Verhältnissen deswegen nicht so gross, weil der verstärkt arbeitende rechte Ventrikel ja doch, falls durch das Mitralostium nicht mehr Blut durchflösse, schon nach ein paar Schlägen im Lungengefässsystem eine grössere Blutmenge anhäufen würde, der Versuch setzt also — es kommt im Wesentlichen auf Beeinflussung des Carotisdruckes an — die Verhältnisse, die er darstellen soll, nur plötzlicher als es im „idealen" Versuch geschähe.

Bei einem curaresirten Hund wurden wieder Art. pulm., Ven. pulm. und Carotis wie in den früheren Versuchen mit Manometern verbunden und der Ballon in den linken Vorhof eingeführt; in das zum Lungenarterienast führende Rohr war dicht an der Kanüle ein T-Rohr eingeschaltet, dessen freier Schenkel mit einem mit Salzwasser gefüllten Druckgefäss verbunden, einstweilen aber durch eine Klemme geschlossen war. Um nicht zu grosse Flüssigkeitsmengen einlaufen zu lassen, wurde die Klemme jedesmal nur einige Augenblicke geöffnet; die Zeit reichte nicht, um den Druck in der Art. pulm. auf die Höhe der Kochsalzsäule zu bringen (theils wegen der verhältnissmässig engen Verbindungsröhren, theil weil erst die Flüssigkeit im Manometer verdrängt werden musste), der thatsächlich vorhandene Druck wurde am Manometer abgelesen.

Versuch V.

Bemerkungen	Art. pulm.	Vena pulm.	Carotis
Vor dem Eingriff	16	3	104
Mitralstenose durch Ballonaufblasen	20	10	70
Drucksteigerung in Art. pulm.	50	18	115
Klemme geschlossen, Ballon leer	20	3	85
Vorher	17	4,6	120
Mitralstenose	19	10,7	105
Drucksteigerung in Art. pulm.	50	15,5	140
Am Schluss dieses Zuflusses	50	18	110
Klemme geschlossen, Mitralis frei	26	7	150

Versuch VI.

Bemerkungen	Druck in Art. pulm.	Ven. pulm.	Carotis
Vorher	16	2	34
Ballon aufgeblasen	19	8,5	24
Klemme geöffnet	52	12	30
	68	14	54
Klemme zu, Ballon leer	20	6	50
Ballon aufgeblasen	22	13	37
Klemme geöffnet	70	14,5	40
	75	15,5	60
Klemme zu, Ballon leer	22	7	60
Ballon aufgeblasen	24	14,5	43
Klemme geöffnet	44	14,5	50
	36	14,5	55
Klemme zu, Ballon leer	30	15,5	60
kurz danach	22	3	54
Ballon aufgeblasen	22	11	40
Klemme geöffnet	23	12	48
	40	12,5	60
	40	13	68
Klemme zu, Ballon leer	23	12,5	60
kurz darauf	22	4	40

Beide Versuche lassen deutlich erkennen, dass Druckvermehrung in der Lungenarterie im Stande ist, den durch die Mitralstenose erniedrigten Aortendruck wieder zu heben. Dabei reicht eine geringe Steigerung des Druckes im linken Vorhof, um mehr Blut durch das Mitralostium durchfliessen zu lassen. Interessant ist aber, dass zur Erzeugung dieser geringen Drucksteigerung im linken Vorhof eine recht erhebliche Druckvermehrung in der Art. pulm. nöthig ist, erheblicher, als man vielleicht auf Grund des umgekehrten Versuches (verhältnissmässig starke Steigerung in der Arterie bei Druckvermehrung im linken Vorhof) erwartet hätte.

Ich glaube aus meinen Versuchen folgern zu können, dass verstärkte Arbeit des rechten Ventrikels das durch eine Mitralstenose gesetzte Hinderniss compensiren kann, und es scheint mir darnach zum mindesten sehr naheliegend, die bei diesem Klappenfehler so regelmässig vorkommende Hypertrophie des rechten Ventrikels als echte Compensationserscheinung zu deuten.

v. Basch und Moritz haben sicher recht mit der Lehre, dass die Mitralstenose — von aller Compensation abgesehen — Druckerhöhung in der Art. pulm. zur Folge hat; aber Moritz[1]) weist ja selbst darauf hin, dass diese Druckerhöhung an sich noch keine Mehrarbeit des rechten

1) Moritz, a. a. O. und Besprechung des Romberg'schen Buches im Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LXVII.

Ventrikels bedeutet, denn dieser muss seinen Inhalt zwar unter höherem Druck auswerfen, aber das Auswurfsvolumen wird geringer, eben weil der linke Ventrikel nicht mehr die früheren Mengen liefert. Die nicht compensirte Mitralstenose scheint mir deshalb, trotz der Drucksteigerung in der Pulmonalarterie, keinen Anlass zu Mehrarbeit und somit auch nicht zu Hypertrophie des rechten Ventrikels zu geben.

Die Compensation der Mitralstenose stellt aber an den rechten Ventrikel recht grosse Anforderungen. Um in jenen Versuchen die Folgen einer mässig starken Verengerung des Mitralostiums, die zu Erniedrigung des Carotisdruckes um nur 15—20 mm Hg führte, auszugleichen, muss der Pulmonalisdruck um 20—30 mm Hg, d. i. etwa aufs Doppelte des normalen, gesteigert werden; von dem Mehraufwand an Kraft, den der rechte Ventrikel leistet, kommt nur ein Theil der Ueberwindung des Reibungswiderstandes an der Mitralis zu Gute, das übrige wird verbraucht gegen den Widerstand der Lungencapillaren.

Wenn B. Lewy in seinen bekannten Arbeiten [1]) die bei Körperruhe zur Compensation einer Mitralstenose nöthige, vom rechten Ventrikel zu leistende Arbeit als verhältnissmässig niedrig berechnet, so muss dieser Werth offenbar um jene am Widerstand der Lungengefässe verbrauchte Grösse vermehrt werden.

Ausser den erwähnten Mitteln, Arbeitssteigerung des linken Vorhofs und rechten Ventrikels, kann der Organismus, wie ebenfalls B. Lewy am schärfsten dargethan hat, noch durch Verlangsamung der Schlagfolge den Durchfluss des Blutes durch das verengte Mitralostium erleichtern. Thatsächlich scheinen mir Mitralstenosenkranke mit langsamem Puls häufiger vorzukommen als nach der Angabe vieler Lehrbücher, dass kleiner, frequenter Puls zu den regelmässigen Symptomen gehöre, zu erwarten wäre. Allerdings handelt es sich hierbei meistens um ziemlich gut compensirte, relativ oft um zufällig bei der Untersuchung entdeckte Fälle, die wenig oder keine Beschwerden verursacht hatten; man kann deshalb wohl zweifeln, ob die langsame, d. h. die nicht wie sonst beschleunigte Schlagfolge hier Zeichen von Compensation oder von geringer Entwickelung des Herzfehlers sei. Stärker ausgebildete Mitralstenosen führen offenbar so regelmässig zu Pulsbeschleunigung — aus welchem Grund, lässt sich noch nicht angeben —, dass bei ihnen Compensation durch Pulsverlangsamung keine Rolle spielt. Nur bei einigen mit Arterienatherom verbundenen Fällen sah ich trotz starker Dilatation des

1) Die Compensirung der Klappenfehler. Berlin 1890 und Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXI.



rechten Herzens, Leberschwellung, Cyanose und zeitweisen leichten Oedemen dauernd niedrige Pulszahlen von 60—80 Schlägen.

v. Noorden[1]) weist auf das relativ häufige Vorkommen von gespanntem Puls bei Mitralstenosen hin und sieht in der Contraction der Gefässmusculatur ebenfalls eine compensatorische Anpassung an die geringe Blutfülle des Arteriensystems. Die Analogie mit dem Verhalten des Pulses bei manchen Fällen von chronischer Anämie und mit der Thatsache, dass bei Thieren durch grössere Blutentziehungen der Blutdruck nicht sinkt, weil die Gefässe sich alsbald verengern, spricht für diese Deutung. Ich kann die Thatsache, dass diese Pulsform bei Mitralstenose öfters vorkommt, bestätigen, glaube aber, dass es sich auch hier (von Complication mit Arterienatherom abgesehen) zumeist um wenig entwickelte Klappenfehler handelt. Jede einigermaassen vorgeschrittene Form von Mitralstenose bedarf offenbar zur Compensation nothwendig der Mehrarbeit der rechten Kammer, die alsbald in Hypertrophie dieses Herztheiles den morphologischen Ausdruck findet.

Ein Moment verdient noch genauere Besprechung. Aus den Versuchen V und VI folgt — wenigstens für die Thierlunge —, dass eine verhältnissmässig starke Steigerung des Pulmonalarteriendruckes nöthig ist, damit der Aortendruck beeinflusst werde. Damit werden aber an die Elasticität der Lungenarterien und Lungencapillaren erhöhte Ansprüche gestellt; sie müssen, damit eine nur mässige Mitralstenose compensirt werden kann, einem annähernd doppelt so grossen Druck Stand halten, als unter normalen Verhältnissen. Die verhältnissmässig starke Hypertrophie des rechten Herzens bei den meisten Mitralfehlern scheint mir dafür zu sprechen, dass diese Verhältnisse in der menschlichen Pathologie ähnlich liegen. Wenn nun hier bei 'einem Mitralfehler die Belastung der Lungengefässe dauernd in solcher Weise gesteigert ist, dann werden diese Gefässe ähnliche Veränderungen erleiden, wie die Arterien des grossen Kreislaufes unter entsprechenden Bedingungen, nämlich Wandverdickung und Einbusse ihrer Elasticität, die in grober Weise mitunter in atheromatöser Entartung zum Ausdruck kommen. Es ist klar, dass diese Elasticitätsabnahme ihrerseits wieder eine Erschwerung der Arbeit des rechten Herzens bedeutet, welche stärkere Hypertrophie erfordert, und dass sich so ein Circulus vitiosus bildet, der die Circulationsverhältnisse, trotz der anfänglichen Compensation des Klappenfehlers, dauernd verschlechtert.

1) v. Noorden, Charité-Annalen Bd. XV.

Man hat die Thatsache, dass hypertrophische Herzen schliesslich doch fast regelmässig versagen, auf verschiedenerlei Weise, aber ohne zu allgemein acceptirtem Ergebniss gelangt zu sein, aus anatomischen Veränderungen des Herzmuskels zu erklären gesucht; vielleicht lassen sich die eben besprochenen, durch die dauernde Druckerhöhung bedingten Gefässveränderungen — für die Hypertrophie des linken Ventrikels gelten natürlich dieselben Ueberlegungen — zu einer Deutung dieser Dinge verwerthen.

Für den kleinen Kreislauf scheinen allerdings nach den Ergebnissen der oben erwähnten Arbeit von Kraus die Veränderungen an den Capillaren noch wichtiger zu sein als die an den Arterien. Kraus findet, dass bei Herzdyspnoe trotz reichlichen Sauerstoffgehalts der Alveolarluft nicht die ausreichende Menge Sauerstoff ins Blut gelangt und dass trotz geringer CO_2-Spannung in der Alveolarluft das Blut seinen Ueberschuss an CO_2 nicht abgeben kann. Er sucht den Grund dafür in — functioneller oder anatomischer — Veränderung der Capillarwand oder der Alveolarauskleidung, abhängig von der chronischen Blutstauung, also wohl in erster Linie von dem gesteigerten Druck, welchem die Capillarwand dauernd ausgesetzt ist.

Allerdings lässt sich kaum mit Sicherheit ausschliessen, dass nicht die bei Herzkranken und auch wohl bei Leuten mit relativ gut compensirtem Herzfehler bestehende Stromverlangsamung des Blutes die Ursache der unzureichenden Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe sei; Kraus sucht mittels tachographischer Pulsuntersuchung zu zeigen, dass die Stromgeschwindigkeit nicht herabgesetzt sei; nach eingehenden, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen über die mit dem Kries'schen Apparat erhaltenen Flammentachogramme, die H. v. Recklinghausen im hiesigen pharmakologischen Institut vornahm, muss ich an der Eindeutigkeit dieser Curven Zweifel hegen. Ausschlaggebend wäre natürlich die Untersuchung des arteriellen Blutes, die bei einfacher Stromverlangsamung normalen, bei Behinderung der Gasdiffusion in den Lungen verminderten Sauerstoffgehalt ergeben müsste.

Auf Grund der mitgetheilten Versuche glaube ich, die Hypertrophie des rechten Ventrikels bei Mitralfehlern in Uebereinstimmung mit der Traube'schen Lehre als richtigen Compensationsvorgang auffassen zu sollen, und zwar als das wesentlichste, zur Compensation beitragende Moment. Dass diese Compensation andere, für den Organismus schädliche Nebenwirkungen mit sich bringt, muss zugegeben werden; aber ich kann diese schädlichen Nebenwirkungen nicht finden in Schwellung und Starrheit der Lunge und dadurch bedingter Behinderung des Luftzutritts zu dem respirirenden Gewebe, sondern in Wandveränderungen der dauernd unter hohem Druck stehenden Arterien und Capillaren der Lunge.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber Diurese.

III. Mittheilung:

Ueber die Beziehungen der Plethora zur Diurese.

Von

Dr. **R. Magnus,**
Privatdocent und Assistent des Instituts.

(Mit 2 Curven.)

Wenn zur Erzeugung von Diurese starke Salzlösungen intravenös eingeführt werden, so tritt Salz aus dem Blut ins Gewebe, dafür aber strömt Gewebswasser ins Blut, die Gesammtblutmenge nimmt zu, es kommt zur hydrämischen Plethora. Anhänger der Ludwig'schen Lehre, in neuerer Zeit besonders Starling, leiten nun die Salzdiurese von dieser hydrämischen Plethora ab, welche zu einer Steigerung capillaren Druckes und dadurch zu stärkerer Harnabscheidung führen soll. Daneben aber komme es noch zu einer activen Dilatation der Nierengefässe, wodurch ebenfalls der capillare Druck in der Niere steigt. Sehen wir von letzterem Moment vorläufig ab, so wird also der Hauptwerth auf die entstandene Plethora gelegt und daraus mechanisch die Harnfluth erklärt.

Im Gegensatz hierzu war ich in einer vor Kurzem erschienenen Arbeit [1]) zu dem Resultat gekommen, dass die Steigerung des capillaren Druckes nicht für die erste Ursache der Diurese gehalten werden könne, sondern dass die Aenderung der Blutbeschaffenheit, die Zunahme von einem Salze oder von Wasser im Blute oder von beiden zusammen im Wesentlichen die gesteigerte Harnabsonderung bedinge. Die Niere arbeitet dann solange, bis das Plus an dem betreffenden Blutbestandtheil aus der Gefässbahn verschwindet. Nach dieser Anschauung ist es also die Zusammensetzung des Blutes,

1) R. Magnus, Ueber Diurese. II. Mitth. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 396. 1900.



auf welche die Niere eingestellt ist. Es muss demnach von der entstandenen hydrämischen Plethora nicht die Plethora, sondern die Hydrämie bezw. der vermehrte Gehalt an einem Salze für die Diurese verantwortlich gemacht werden. Die Kreislaufsänderung kann nicht die Rolle der einzigen bedingenden Ursache für die Zunahme der Nierenthätigkeit spielen. Es liess sich zeigen, dass Diurese unabhängig von Aenderungen des arteriellen und venösen Druckes, sowie von Schwankungen des Onkometerstandes eintrat.

Damit war jedoch nicht gesagt, dass die Aenderungen des Kreislaufes durch die Niere jeder Bedeutung für die Entstehung der Salzdiurese entbehren. Es wäre sehr gut möglich, dass sie die Stärke der Harnabsonderung in wesentlicher Weise unterstützen. Demnach ist zu untersuchen, wie gross der Antheil ist, den die reine Aenderung des Kreislaufes in den Nieren am Zustandekommen der Salzdiurese hat.

Lassen wir hierbei eine active dilatatorische Betheiligung der Nierengefässe zunächst ausser Betracht — diese wird in der IV. Mittheilung ausführlich besprochen werden —, so ergiebt sich hieraus die Aufgabe, festzustellen, ob es gelingt, durch Erzeugung einer wahren Plethora den capillaren Druck zu steigern, und ob dann unter diesem gesteigerten Capillardruck Diurese auftritt. Natürlich musste dabei, um diese Einflüsse ganz isolirt untersuchen zu können, jede Aenderung der Blutbeschaffenheit vermieden werden. Das einzige Mittel, dass zu diesem Ziele führte, schien die Einführung von Blut derselben Thierart zu sein, also Transfusion. Hierbei wird, bestimmte nachher zu besprechende Bedingungen vorausgesetzt, die Zusammensetzung des Blutes nicht geändert. Dagegen ergeben sich dann Kreislaufsänderungen, welche sich mit den nach Salzwasserinfusion beobachteten in Parallele setzen lassen.

Man erhält also Aenderung der Nierencirculation ohne Aenderung der Blutbeschaffenheit!

Es erheben sich nun folgende Fragen:

1. Vermögen derartige Kreislaufsänderungen überhaupt gesteigerte Harnsecretion zu erzeugen?

2. Wenn dieses der Fall ist, ist dann die hervorgerufene Diurese von derselben Grössenordnung wie bei der Salzdiurese?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden nachstehend geschilderte Versuche angestellt. Der Gang der Untersuchung war vorgezeichnet. Er hatte sich, was Feststellung der Diurese und der Kreislaufsänderungen anlangt, an den in der II. Mittheilung besprochenen Untersuchungsgang anzuschliessen.

Die Litteratur über die Harnabscheidung nach Transfusion ist spärlich. Nur Ponfick[1]) berichtet über einige einschlägige Versuche. Hunde zeigten nach Infusion von defibrinirtem Blut keine wesentliche Vermehrung der Harnmenge. Ein Hund, dem Hundeblut direct transfundirt wurde, zeigte ebenfalls „ziemlich sparsame“ Harnsecretion. Genauere Messungen wurden nicht ausgeführt. Es war deshalb die Wirkung der Transfusion auf die Harnabscheidung noch festzustellen.

Zur Ueberführung von Blut auf die Versuchsthiere wurde die directe Transfusion undefibrinirten Blutes von Thier zu Thier angewendet und von der Einspritzung defibrinirten Blutes ganz abgesehen. Schon Lesser[2]) konnte im Laboratorium von Ludwig feststellen, dass defibrinirtes Blut sich in der Blutbahn anders verhält wie unverändertes Blut und v. Schröder[3]) wies darauf hin, dass defibrinirtes Blut bei diuretischen Versuchen nicht als normales anzusehen sei. Auch Schwarz[4]) sah bei Kaninchen Herzstillstand auftreten. Bei den folgenden Experimenten, bei denen es darauf ankam, die Blutbeschaffenheit möglichst wenig zu ändern, schien die directe Transfusion unveränderten Blutes sicherere Resultate zu versprechen.

Versuche.

Zu diesen Versuchen dienten je zwei Kaninchen von ungefähr gleichem Körpergewicht, von denen jedesmal das kleinere für die Bestimmung der Harnsecretion benutzt wurde, während von dem grösseren das Blut auf das kleine transfundirt wurde.

Der Harn tropfte aus Ureterencanülen in untergestellte Schälchen und wurde in Zwischenräumen von 5 resp. 10 Minuten gemessen. Die Transfusion erfolgte von der Carotis des grösseren in die Jugularis des kleineren (blutempfangenden, harnsecernirenden) Thieres und dauerte 2—5 Minuten. Die verbindenden Glascanülen waren vorher mit defibrinirtem Blut gefüllt, welches dem grösseren Thiere vorher in geringer Menge von wenigen Cubikcentimetern entnommen war. Füllung der Canülen mit NaCl-Lösung musste vermieden wer-

1) Ponfick, Experiment. Beiträge zur Lehre von der Transfusion. Virch. Archiv Bd. LXII. S. 273. 1875.

2) Lesser, Verhandl. der sächs. Akademie. Math.-phys. Klasse. Bd. XXVI. S. 153. 1874.

3) v. Schröder, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXII. S. 57. 1887.

4) Schwarz, Ebenda Bd. XLIII. S. 23. 1900.

den, damit nicht schon dadurch die Blutbeschaffenheit geändert wurde. Die Menge des transfundirten Blutes wurde ermittelt durch sorgfältige Wägung des blutspendenden Thieres vor und nach der Transfusion. Vor der Ueberleitung des Blutes wurde beiden Thieren je ein Blutstropfen aus der Carotis zur Hämoglobinbestimmung entnommen, ebenso zu verschiedenen Zeiten nach der Transfusion dem blutempfangenden Thiere, um über den Verbleib des transfundirten Blutes im Versuchsthier Aufschluss zu erhalten (s. u. S. 215).

Zuerst wurden Thiere direct aus dem Stall und in Urethannarkose verwendet. Da jedoch diese Thiere zweifellos verschiedenen Wassergehalt besassen, welcher durch die Resorption der im Magendarmcanal befindlichen 10 procent. Urethanlösung noch gesteigert wurde, und da Gleichheit der Blutbeschaffenheit beider Thiere erstes Erforderniss war, so wurde von Urethanisirung abgesehen und die Thiere nach dem Vorgange v. Limbeck's[1]) 2 Tage lang ohne Wasser und Futter gehalten. Dann erhielten sie am 3. Tage je 30 g pro Kilogramm trocknen Hafers und werden am 4. Tag zum Versuche benutzt. So werden die Thiere auf einen verhältnissmässig niedrigen gleichmässigen Wassergehalt gebracht.

Die Menge des transfundirten Blutes betrug von 33—70 Proc. der Blutmenge des blutempfangenden Thieres. Unangenehme Zufälle traten während und nach der Ueberleitung des Blutes nicht auf. Die Thiere ertrugen sie jedesmal sehr gut.

Der Erfolg der Transfusion auf die Harnabsonderung mag durch nachstehende Protokolle veranschaulicht werden:

Versuch II. Kaninchen, 1740 g.

10 h. 45 m.—49 m.: Transfusion von 84,5 g Blut in die Vena jugularis. (Da die ursprüngliche Blutmenge der Thiere [7 Proc.] auf 122 g zu schätzen ist, beträgt die Vermehrung der Blutmenge durch die Transfusion 69 Proc.).

Harnausscheidung:

Zeit	Harn	Mittel
10 h. 25—35 m.:	8 Tropfen	Mittel 6,5 Tropfen.
10 h. 35—45 m.:	5 „	
10 h. 45—49 m.:	Transfusion	
10 h. 45—55 m.:	7 Tropfen	Mittel 6,6 Tropfen
10 h. 55—11 h. 05 m.:	7 „	
11 h. 05—11 h. 15 m.:	6 „	
11 h. 15—11 h. 25 m.:	6 „	
11 h. 25—11 h. 35 m.:	7 „	

Beide Nieren secerniren ganz gleichmässig.

1) v. Limbeck, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 70. 1889.

Man sieht, dass durch eine ganz beträchtliche Vermehrung der Blutmenge eine Zunahme der Harnabsonderung nicht erfolgte.

Ein etwas anderes Resultat gab gleich der nächste Versuch:

Versuch III. Kaninchen. 1490 g.

10 h. 50—55 m.: Transfusion von 72,5 g Blut (= 70 Proc. der ursprünglichen Blutmenge) in die Vena jugularis.

Harnausscheidung:

10 h. 20—10 h. 30 m.: 4 Tropfen
10 h. 30—10 h. 40 m.: 7 „
10 h. 40—10 h. 50 m.: 4 „
10 h. 50—10 h. 55 m. Transfusion
10 h. 50—11 h. — m.: 14 Tropfen
11 h. —11 h. 10 m.: 12 „
11 h. 10—11 h. 20 m.: 4 „
11 h. 20—11 h. 30 m.: 5 „
11 h. 30—11 h. 40 m.: 5 „

Hier hat eine deutliche, aber sehr geringe Steigerung der Harnabsonderung stattgefunden. Es wurde in 20 Minuten ein Plus von 18 Tropfen, also weniger als 1 ccm, beobachtet. Dieses ist die grösste Zunahme des Harnflusses, welche in allen unseren Versuchen vorkam. Es tritt also nach Transfusion möglichst gleichartigen Blutes entweder gar keine oder nur eine ganz minimale Steigerung der Urinsecretion auf, welche sich in unseren Experimenten immer unterhalb des Werthes von insgesammt 1 ccm hielt.

Dasselbe gilt für Hunde:

Versuch X. 2 Hunde hungern und dursten 3×24 Stunden und erhalten 1 Stunde vor Beginn des Versuches je 6 mg pro Kilogramm Morphin. mur. subcutan. Sonstige Versuchsanordnung wie bei den Kaninchen.

Hund, 2500 g.

10 h. 55—57 1/2 m.: Transfusion von 164 g Blut (= 84 Proc. der ursprünglichen Blutmenge) in die Vena jugularis.

Harnausscheidung:

10 h. 35 m.—10 h. 45 m.: 0,2 ccm
10 h. 45 m.—10 h. 55 m.: 0,2 „
10 h. 55 m.—10 h. 57 1/2: Transfusion
10 h. 55 m.—11 h. 05 m.: 0,25 ccm
11 h. 05 m.—11 h. 15 m.: 0,25 „
11 h. 15 m.—11 h. 25 m.: 0,25 „

Also auch hier keine irgendwie deutliche Zunahme der Harnmenge.

Es erhebt sich nun zunächst eine Frage, deren Entscheidung für den Werth der Versuche von ausschlaggebender Bedeutung sein



musste: ob nämlich durch die Transfusion eine wirkliche Zunahme der Blutmenge erzielt werde, ob der Austritt von Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe, welcher bekanntlich [1]) nach jeder Transfusion statthat, nicht so gross sei, dass dabei eine wirkliche Plethora überhaupt nicht zu Stande komme.

Ueber die Aenderung der Menge des Blutes durch und nach der Transfusion suchte ich durch Hb-Bestimmungen bei beiden Versuchsthieren vor und bei dem blutempfangenden Thiere nach der Blutüberleitung Aufschluss zu bekommen. Es wurde wieder das Miescher'sche Hämoglobinometer [2]) benutzt. Für die Berechnung wurde wie in den früheren Arbeiten die ursprüngliche Blutmenge des Thieres zu 7 Proc. des Körpergewichtes angenommen. Es war aber noch eine zweite Voraussetzung, die bei den Experimenten erfüllt sein musste. Es durfte, um eine Berechnung möglich zu machen, ein Austritt von rothen Blutkörperchen aus der Gefässbahn nicht stattgefunden haben. Dieses liess sich in der That niemals nachweisen. Stets überzeugte ich mich nach Schluss des Versuches durch die Section, dass rothgefärbte Ergüsse in die serösen Höhlen fehlten. Es wurde vielmehr Brust- und Bauchhöhle stets trocken gefunden. Ekchymosen u. s. w. waren niemals zu sehen. Auch die Blutaustritte in den Darm, welche Regéczy [3]) beschreibt, wurden in keinem Falle gefunden. Dieses vorausgeschickt, liess sich die Berechnung nun folgendermaassen ausführen:

Versuch II. Kaninchen, 1740 g, also Blutmenge 122 g.
Hb-Gehalt = 15,38 Proc.
Hb-Gehalt des transfundirten Blutes (84,5 g) = 15,12 Proc.

	122 ursprüngliches Blut enthalten		18,76 g Hb
	84,5 Transfusionsblut	„	12,78 „ „
Summa	206,5 Blut	mit	31,54 g Hb

Da nun aber 20 Minuten nach der Transfusion der Hb-Gehalt des Blutes = 19,78 Proc. gefunden wurde, so sind die 31,54 g Hb nicht in 206,5, sondern in nur 159,5 g Blut enthalten. Es wird also 206,5—159,5 = 47 g Flüssigkeit in die Gewebe treten. Das sind bereits 56 Proc. des transfundirten Blutes, resp. 22 Proc. des Gesammtblutes (ursprünglichen + transfundirten Blutes). Die Zunahme der Blutmenge beträgt also nur noch 84,5—47 = 37,5 g. Es ergiebt sich eine Zunahme der Blutmenge von 100 : 131.

Nach diesen Berechnungen seien in Folgendem einige der erhaltenen Resultate zusammengestellt:

---

1) Lesser, a. a. O. — v. Regéczy, Pflüger's Arch. Bd. XXXVII. S. 73. 1885.

2) Vgl. II. Mittheilung. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 431 f.

3) v. Regéczy, a. a. O.

	Versuchs-Nr.	Zeit nach Beginn der Transfusion	Transfusionsmenge [1])	Blutmengenzunahme [2])	Flüssigkeitsaustritt aus der Gefässbahn in Proc. der Transfusionsmenge	Flüssigkeitsaustritt aus der Gefässbahn in Proc. der Gesammtblutmenge
Kaninchen	II	20′	69 Proc.	131	56 Proc.	22 Proc.
"	III	10′	70 "	150	28 "	11 "
"	IV	4′	33 "	121	38 "	9 "
	IV	65′	33 "	117	50 "	12 "
Kaninchen	V	6′	41 "	134	19 "	5 "
Hund	VI	8′	88 "	171	19 "	9 "
"	VII	7′	132 "	195	28 "	16 "
"	X	3′	84 "	149	41 "	19 "
Mittel:				146		
		I	II	III	IV	V

Man sieht aus dieser Tabelle, dass Hb-Bestimmungen zu den verschiedensten Zeiten nach der Transfusion (von 3 Minuten bis zu einer Stunde) angestellt wurden. Zu allen diesen Zeiten war die Blutmenge des Thieres deutlich gesteigert, und zwar war die kleinste Steigerung von 100 auf 117 (nach 65 Minuten), die grösste — beim Hund — von 100 auf 195 (nach 7 Minuten). Die mittlere Zunahme der Blutmenge betrug 146. Berücksichtigt man, dass bei starken Diuresen nach Salzwasserinfusion (II. Mitth. S. 410) die Blutverdünnung im Mittel nur 117 betragen hatte, so ergiebt sich, dass bei den hier geschilderten Transfusionsversuchen wirklich eine Zunahme der Blutmenge statthatte, welche zur Diurese hätte führen können.

Trotzdem tritt bei Bluttransfusion bei einer mittleren Zunahme der Blutmenge auf 146 keine Diurese, nach Salzwasserinfusion bei einer Blutmengensteigerung auf 117 starke Harnfluth auf. Man sieht schon hieraus, dass die Plethora an sich für das Zustandekommen der Diurese nicht verantwortlich gemacht werden kann.

Die Tabelle zeigt aber weiter, dass durchaus nicht alles Blut in der Blutbahn geblieben ist, sondern, wie schon Lesser und Regéczy angeben, zum Theil die Gefässe verlassen hat. So wurde z. B. in Versuch II, in dem die Transfusionsmenge 69 Proc. der ursprünglichen Blutmenge betrug, die Zunahme der Flüssigkeit in der Blutbahn statt 169 nur 131 gefunden. Es muss also Flüssigkeit aus der Blutbahn in die Gewebe getreten sein. Wie sich dieser Aus-

1) Menge des transfundirten Blutes in Proc. der ursprünglichen Blutmenge des Versuchsthieres.

2) Noch bestehende Zunahme der ursprünglichen Blutmenge im Moment der zweiten Hb-Bestimmung nach der Transfusion bezogen auf 100.

tritt quantitativ verhält, lehrt Columne V: Es sind zu den verschiedenen Zeiten von der nach Schluss der Transfusion im Gefässsystem kreisenden Gesammtblutmenge 5—22 Proc. Flüssigkeit in die Gewebe getreten. Die Grösse dieses Flüssigkeitsaustrittes steigt mit der Zeit, welche nach der Transfusion verstreicht. Versuch II und III lassen sich zu diesem Zwecke vergleichen, weil die Menge des transfundirten Blutes in beiden Fällen so gut wie gleich war. Nach 10 Minuten haben 11 Proc., nach 20 Minuten 22 Proc. die Gefässbahn verlassen. In Versuch IV wurde die Blutmenge zu zwei Zeiten bestimmt. Der Austritt betrug nach 4 Minuten 9 Proc. und nach 65 Minuten 12 Proc.

Je grösser die Menge des transfundirten Blutes ist, um so länger dauert der Flüssigkeitsaustritt aus den Gefässen an. In Versuch II und III war die Blutzufuhr eine beträchtliche. Deshalb steigt in den zweiten 10 Minuten die austretende Menge noch von 11 Proc. auf 22 Proc. In Versuch IV dagegen wurde nur wenig Blut transfundirt. Hier hat der hauptsächliche Flüssigkeitsaustritt bereits in den ersten 4 Minuten stattgefunden, und in weiteren 61 Minuten steigt diese ausgetretene Menge nur von 9 auf 12 Proc.

Col. IV zeigt nun den Effect dieses Stromes aus dem Blut ins Gewebe. Von dem transfundirten Blute ist zur Zeit der Hb-Bestimmungen schon immer ein beträchtlicher Theil aus der Blutbahn entfernt (19—56 Proc.). In Versuch IV haben nach 65 Minuten 50 Proc., in Versuch II nach 20 Minuten sogar 56 Proc. des eingeführten Blutes die Gefässbahn verlassen. Es ist also der grössere Theil des Plasmas ausgetreten. Die Bestimmungen, welche kürzere Zeit nach der Transfusion ausgeführt wurden, zeigen, dass der Verlust von Flüssigkeit an die Gewebe ein geringerer ist.

Es lehren also diese Zahlen, dass unmittelbar nach einer Vermehrung der Blutmenge, bei welcher sich die Beschaffenheit des Blutes nicht ändert, ein lebhafter Austritt von Flüssigkeit aus den Gefässen statthat, dass der grösste Theil dieses Austrittes in die ersten Minuten nach der Blutzufuhr fällt, und dass je nach der Grösse der Transfusion dieser Strom in die Gewebe schneller oder langsamer abnimmt. Nach 20—60 Minuten ist der grössere Theil des zugeführten Plasmas in die Gewebe gegangen, während der kleinere Theil mit den rothen Blutkörperchen in der Gefässbahn verbleibt. Ihr ferneres Schicksal hier zu untersuchen, liegt nicht im Plan dieser Arbeit.

Da das zugeführte Blut dem ursprünglichen so gut wie gleichartig ist, so kann für diesen Flüssigkeitsaustritt wohl kaum Diffusion und Osmose verantwortlich gemacht werden. Auch für eine ge-

steigerte secretorische Thätigkeit der Capillarzellen liegen gar keine Gründe vor. Wir müssen deshalb für die Beseitigung des Flüssigkeitsüberschusses Filtration verantwortlich machen. Erstaunlich ist nun, mit welcher Promptheit diese Filtration eintritt und in wenigen Minuten bereits grosse Theile des Zugeführten wieder beseitigt. Dieser Flüssigkeitsaustritt findet dabei also nur durch die Körpercapillaren, nicht durch die Nierengefässe statt. Es zeigt sich demnach auch hier wieder, dass die Flüssigkeitsausscheidung in den Nieren nicht denselben Bedingungen unterworfen sein kann, wie jene aus den Capillarbezirken des übrigen Körpers.

Nachdem auf die geschilderte Weise festgestellt war, dass durch die benutzte Methode der Transfusion wirklich eine Zunahme der Blutmenge erzielt wurde, welche grösser ist, als sie in den früheren Versuchen mit Salzwasserinfusion eintrat, war nunmehr zu untersuchen, ob sich auch die Kreislaufsverhältnisse ähnlich gestalten. Zunächst wurde das Verhalten des arteriellen und venösen Druckes geprüft. Hierzu wurden Hunde benutzt, welche 3×24 Stunden gehungert und gedurstet hatten und mit 6 mg pro Kilogramm Morphin. mur. narkotisirt waren. Zur Druckmessung dienten Art. und Vena femoralis. Die Versuchsanordnung war die gleiche, wie sie in der II. Mittheilung geschildert wurde (S. 420). Das Resultat eines derartigen Experimentes wird durch nebenstehende Curve veranschaulicht.

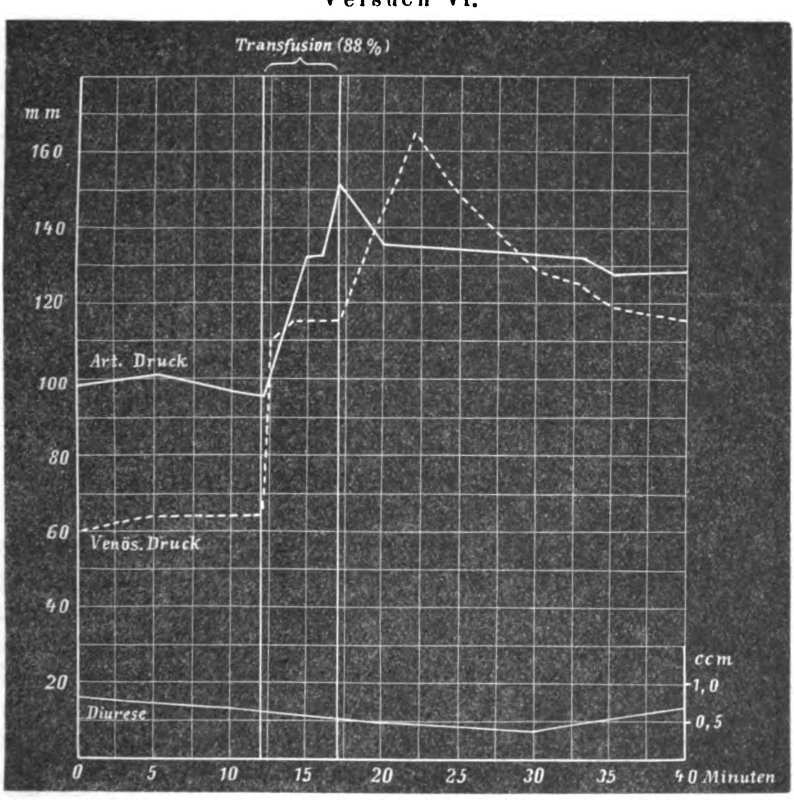
Man sieht, dass alsbald mit Beginn der Transfusion sich der arterielle Blutdruck beträchtlich (von 96 auf 152 mm Hg) hebt und sich nach Schluss derselben wieder auf etwa 130 mm senkt, um auf dieser Höhe zu bleiben. Der venöse Druck, dessen Werthe in Höhen der 25 Proc. $MgSO_4$-Säule angegeben sind, steigt ebenfalls rapide an, von 64 auf 165 mm Mg-Lösung, um dann langsam zu sinken. Auch er ist aber bis zum Schluss des Versuches dauernd stark gesteigert. Die Diurese (in Cubikcentimeter pro Kilogramm Thier und 10 Minuten) dagegen zeigt keine Spur von Zunahme.[1]) — Das Ver-

1) Dieser Versuch ist insofern als besonders gelungen zu bezeichnen, als dabei stärkere pulsatorische und exspitatorische Schwankungen des Blutdruckes nicht auftraten. In anderen Experimenten gelangte bei derartigen Druckänderungen leicht etwas von der Mg-Lösung, mit der die Manometer gefüllt waren, in die Blutbahn des Thieres und genügte, um eine deutliche Zunahme der Harnsecretion zu bewirken, da ja die Normalsecretion beim Hungerthier eine ganz geringe ist und jede Steigerung sich sofort deutlich bemerkbar macht. Deshalb wurden in einzelne Versuchen zur Füllung des Venenmanometers defibrinirtes Blut verwendet. Aber auch dann liess sich der geschilderte Missstand manchmal nicht



halten des Venendruckes war insofern in diesen Versuchen etwas atypisch, als er noch nach Schluss der Transfusion weiter stieg. In den anderen Fällen sank er gleich nach Schluss der Blutzufuhr ab. Sonst aber wurde stets das gleiche Ergebniss gewonnen; arterieller und venöser Druck stiegen stark an und blieben auch nach Schluss der Transfusion während der Dauer der Beobachtung (meist 20 Min.)

Versuch VI.



deutlich erhöht. Die Zunahme des arteriellen Druckes betrug am Schluss der Versuche meist noch 30—40 mm, der Venendruck war gewöhnlich noch auf das Doppelte gesteigert.

Diese Erhöhung des arteriellen sowohl wie des venösen Druckes muss nun nach Starling[1]) auch eine Zunahme des allgemeinen

vermeiden, da das gleiche am Arterienmanometer auftrat. Es mussten deshalb an einer Reihe von Thieren die Druckverhältnisse ohne Berücksichtigung der Harnsecretion fest gestellt werden.

1) Starling, Journal of physiol. Vol. XVI. S. 159. 1894.

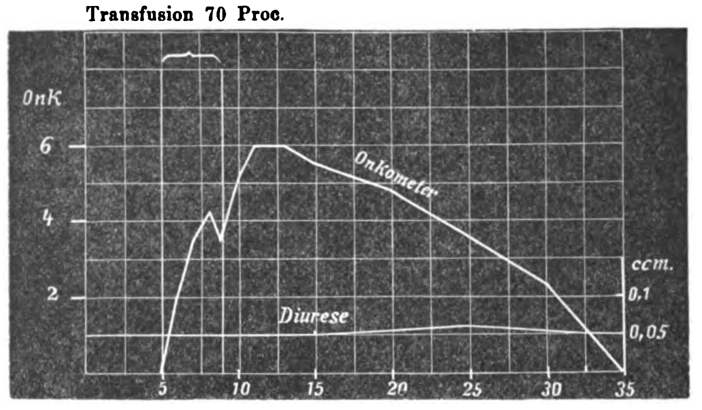
Capillardruckes zur Folge haben. Trotz dieser Drucksteigerung in den Capillaren ist aber keine Diurese aufgetreten.

Es fragte sich nur noch, ob denn auch wirklich in den Nieren eine solche capillare Drucksteigerung stattfände. Es wäre nämlich möglich, dass sie durch active Vasoconstriction der kleinsten Nierenarterien übercompensirt würde und deshalb in den Glomerulis nicht in Wirksamkeit treten konnte. Hierüber musste das Onkometer Aufschluss geben.

Versuch XIV.[1])

Hund, 4330 g, Morphinnarkose.

Transfusion 70 Proc.



Die Curve zeigt, dass die Diurese (registrirt in Cubikcentimeter pro Kilogramm Thier in 10 Minuten) durch die Transfusion ungeändert bleibt, dass dagegen das Onkometer alsbald ansteigt und eine Vergrösserung des Nierenvolumens bis 6 Proc. anzeigt, die dann langsam wieder zurückgeht. Ein ähnliches Verhalten wurde in weiteren Experimenten an Kaninchen und Hunden festgestellt; hier nahm z. B. das Nierenvolumen um 7 und 9 Proc. zu. Dieses sind Ausschläge, wie sie bei der Salzdiurese ebenfalls beobachtet werden (vgl. II. Mittheilung S. 424). Es beweist diese Volumenszunahme der Niere, dass die Steigerung des allgemeinen Capillardruckes auch in der Niere evident wird, dass eine Vasoconstriction bei derartigen Transfusionen in der Niere nicht vorkommt. Dagegen kann man natürlich aus dem Onkometerausschlag auf eine active Vasodilatation in

1) In den Onkometerversuchen wurde von gleichzeitiger Registrirung des arteriellen Druckes Abstand genommen, weil sein Verhalten aus den vorher geschilderten Experimenten bekannt war und das oben geschilderte Rücksteigen der Mg-Lösung aus dem Manometer in die Blutbahn hier natürlich den ganzen Versuch verdorben hätte.



der Niere nicht schliessen, da ja gleichzeitig der allgemeine arterielle und venöse Druck steigen. Das Onkometer zeigt nur an, dass sich die Niere an der allgemeinen Drucksteigerung im Körper betheiligt.

Wir sehen also, dass nach Transfusion eine deutliche und hochgradige Steigerung des allgemeinen arteriellen, venösen und capillaren Druckes und eine Volumenszunahme der Niere eintritt, und dass trotzdem eine wesentliche Zunahme der abgeschiedenen Harnmenge nicht statthat.

Kehren wir zum Ausgangspunkt unserer Betrachtungen zurück, so ergiebt sich auf die Anfangs aufgeworfenen Fragen die Antwort, dass, wenn jede Aenderung der Blutzusammensetzung vermieden wird, eine Zunahme der Blutmenge (Plethora) nicht genügt, um eine irgendwie bedeutendere Diurese herbeizuführen. Eine Zunahme der abgeschiedenen Harnmenge bleibt entweder ganz aus oder ist so minimal, dass sie mit der bei der Salzdiurese beobachteten nicht verglichen werden kann. Diese Versuche bekräftigen also die Anschauung, dass wir in der Aenderung der Blutzusammensetzung die eigentliche Ursache der Salzdiurese zu sehen haben, und zeigen weiter, dass der Einfluss der Kreislaufsänderungen nur ein ganz minimaler sein kann. Es ist hier gewissermaassen die Gegenprobe auf die in der II. Mittheilung gezogenen Folgerungen gemacht.

Es liegt mir natürlich fern, durch diese Untersuchungen jeden Einfluss der Circulation auf die normale Harnabscheidung, welche durch zahlreiche Arbeiten des Ludwig'schen Laboratoriums und Anderer festgestellt wurde, leugnen zu wollen. Sie weisen aber darauf hin, dass man den Einfluss capillarer Drucksteigerung in den Glomerulis nicht überschätzen darf. Es ist überraschend, als wie geringfügig sich die Beeinflussung der Urinsecretion durch die geschilderten Kreislaufsänderungen gezeigt hat.

Es erübrigt nun noch, nachzuweisen, dass, wenn man Versuchsbedingungen schafft, unter denen durch die Transfusion eine Veränderung der Blutbeschaffenheit erzielt wird, dass dann eine Steigerung der Harnmenge eintritt. Zu diesem Zwecke wurde dem blutspendenden Thiere vor dem Versuche eine Infusion von Glaubersalzlösung gemacht und dann erst, nachdem hierdurch eine Aenderung der Blutzusammensetzung erzielt war, die Ueberleitung auf das zweite Thier vorgenommen. Berücksichtigt man, dass durch intravenöse Zufuhr von 7,8 Proc. Glaubersalzlösung unter den in der II. Mittheilung eingehaltenen Versuchsbedingungen der Glaubersalzgehalt des Blutes auf 0,3—0,4 Proc. steigt, dass dann dieses Blut

einem zweiten Thiere transfundirt wird und dann wieder eine Vertheilung dieser geringen Salzmenge zwischen Blut und Gewebe statthat, so wird die Glaubersalzzunahme, welche auf die Niere des 2. Thieres zur Wirkung gelangen kann, nur eine ganz geringe sein, und es war daher a priori nicht ausgeschlossen, dass sich ein Einfluss überhaupt nicht constatiren lasse. Trotzdem war derselbe deutlich

Versuch XV. Einem Kaninchen von 1770 g wird 46 Minuten lang Na_2SO_4 in 7,85 procent. Lösung mit einer Einlaufsgeschwindigkeit von 0,6 ccm pro Minute und Kilogramm intravenös eingeführt. Nach Schluss des Einlaufs werden 54 g Blut dieses Thieres auf ein zweites Kaninchen von 1712 g transfundirt (Transfusionsmenge 45 Proc.).

Harnausscheidung:

3 h. 45 m.—3 h. 55 m.: 0,45 ccm
3 h. 55 m.—4 h. 05 m.: 0,2 »
4 h. 06 m.—4 h. 08 m.: Transfusion
4 h. 05 m.—4 h. 15 m.: 1,2 ccm
4 h. 15 m.—4 h. 25 m.: 1,05 »
4 h. 25 m.—4 h. 35 m.: 0,9 »

Man sieht, dass die Harnmenge ganz deutlich zunimmt und zwar so beträchtlich, wie das nach einfacher Transfusion nie beobachtet wurde.

Ja, in einem anderen Versuche, wo die Verschiedenheit der Blutzusammensetzung nur dadurch bewirkt wurde, dass das blutspendende Thier durch zweitägiges Fasten und Darreichung von trockenem Futter am 3. Tage wasserarm gemacht war, während das blutempfangende Thier reichliches feuchtes Futter erhalten hatte, liess sich gleichfalls eine Wirkung auf die Harnmenge constatiren. Das ausgeschiedene Urinquantum stieg auf das 3—4 fache.

Es wird also die Transfusion sofort auf die Nierenthätigkeit wirksam, sowie sie zu einer Aenderung der Blutbeschaffenheit führt.

Zusammenfassung.

1. Durch Transfusion gelingt es, ohne Aenderung der Blutzusammensetzung starke Plethora mit Steigerung des arteriellen, venösen und capillaren Druckes nnd Volumenszunahme der Niere zu erzeugen.

2. Hierbei kommt es zu reichlichem Austritt von Flüssigkeit aus den Gefässen in die Gewebe. Dagegen tritt keine Diurese ein.

3. Schafft man Bedingungen, unter denen bei Transfusion eine Aenderung der Blutbeschaffenheit eintritt, so steigt die Harnauscheidung.

4. Daraus folgt, dass die Plethora mit ihren Folgezuständen die Ursache der Salzdiurese nicht sein kann, sondern dass diese in der Aenderung der Blutzusammensetzung gesehen werden muss.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber Diurese.

IV. Mittheilung:

Ueber die Beziehungen der Nierencirculation zur Diurese

Von

R. Gottlieb und R. Magnus.

(Mit 7 Curven.)

Jeder Versuch, die Entstehung der Harnfluth nach Einführung diuretischer Substanzen zu erklären, muss naturgemäss von einer der Theorien über die normale Harnsecretion ausgehen; andererseits werden auch — wie so häufig in den Beziehungen zwischen Physiologie und Pharmakologie — die physiologischen Vorstellungen über die Harnabsonderung durch das Studium des extremen Falles der Diurese mannigfache Förderung erfahren. Von beiden Gesichtspunkten aus ist das Problem der Diurese in den letzten Jahren durch mehrere sehr bemerkenswerthe Arbeiten neu beleuchtet worden und es sei gestattet, unserer die Nierencirculation während der Diurese behandelnden Mittheilung eine kurze Betrachtung vorauszuschicken, wie verschieden der Antheil ist, den die einzelnen Erklärungsversuche dem Verhalten des Blutkreislaufes in der Niere für die Entstehung der Diurese zuschreiben.

Die Carl Ludwig'sche Theorie der Harnsecretion besagt bekanntlich, dass Wasser und Salze im Glomerulus abfiltrirt werden und dass dieses die Harnbestandtheile in der Verdünnung des Blutserums enthaltende Glomerulusfiltrat erst bei seinem Durchgang durch die Tubuli contorti der Niere concentrirt wird und dadurch die Beschaffenheit des Harns annehme. Von diesen Vorstellungen aus ist die Entstehung eines diluirten, diuretischen Harns in doppelter Weise denkbar, entweder durch Vermehrung des Filtrats durch gesteigerte Filtration im Glomerulus oder durch behinderte Concentration des

normalen Filtrats in den Tubulis der Niere. In der That sind beide Erklärungsweisen herangezogen worden. Auf die Annahme einer behinderten Eindickung des Glomerulusfiltrats hat v. Sobieranski[1]) im pharmakologischen Institut zu Marburg eine Hypothese über die Entstehung der Diurese gegründet; diese braucht mit Veränderung der Nierencirculation nicht zu rechnen. Die andere Möglichkeit hingegen, dass die Harnvermehrung von einer gesteigerten Filtration im Glomerulus herrühre, macht die Diurese völlig von Kreislaufveränderungen in der Niere abhängig. Diese Anschauung hat nun in den letzten Jahren in Starling[2]) einen geistvollen Vertreter gefunden, der die Carl Ludwig'sche Theorie der Harnsecretion am consequentesten für die Lehre von der Diurese durchgeführt und durch eine Reihe interessanter Experimente zu stützen versucht hat.

Die Kraft, welche die Filtration im Glomerulus besorgt, ist nach C. Ludwig der in den Gefässknäueln der Niere herrschende Druck. Die Starling'sche Theorie der Diurese, nach welcher das Glomerulusfiltrat unter dem Einfluss der Diuretica anwachsen soll, nimmt daher einen gesteigerten Capillardruck in der Niere als Ursache der Harnfluth an. Bei der Salzdiurese kommt dieser gesteigerte Glomerulusdruck nach Starling durch die hydrämische Plethora zu Stande, welche die Salze durch Wasseranziehung aus den Geweben hervorrufen; bei der hydrämischen Plethora steigt nach Starling der Venendruck an, und ist dieser erhöht, so muss auch der Capillardruck steigen und die Bedingungen zu einer vermehrten Filtration im Glomerulus sind gegeben. Schon in der vorhergehenden II. Mittheilung hat der Eine von uns[3]) diese Erklärung der Salzdiurese einer experimentellen Kritik unterzogen und gezeigt, dass die Diurese bei intravenöser Einführung von Glaubersalz regelmässig noch fortdauert, wenn die Blutverdünnung bereits zurückgegangen ist, d. h. wenn eine hydrämische Plethora gar nicht mehr besteht. Weiter aber hat sich herausgestellt, dass es auch im ersten Stadium, während der hydrämischen Plethora nach Salzinjection durchaus nicht zu einer Steigerung des Venendruckes zu kommen braucht, diese also auch nicht die Ursache der Diurese sein kann. Doch kommt nach Starling noch ein zweites Moment hinzu, welches zu einer

1) v. Sobieranski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV. S. 144. 1895.

2) Starling, Journal of physiology Vol. XVI. S. 159. 1894 und Bd. XXIV. S. 317. 1899. — Schaefer's Textbook of Physiology Bd. I. S. 647. 1898.

3) R. Magnus, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 396. 1900.

Erhöhung des Glomerulusdruckes bei Salzdiurese führen kann und auf dessen Bedeutung wir in dieser Mittheilung näher einzugehen haben. Kommt es nämlich in den Arteriolen der Niere zu einer localen Gefässerweiterung, so muss sich bei gleichbleibendem allgemeinem Blutdruck der Capillardruck in der Niere heben; denn durch die Erweiterung der Zuflusswege wird ein Widerstand vor den Capillaren ausgeschaltet und so müsste eine Vasodilatation in der Niere auf den Glomerulusdruck in gleichem Sinne wirken, wie die Erhöhung des Venendruckes, d. h. wie die Einschaltung eines Widerstandes hinter den Capillaren. Nach Starling sind es beide Momente zusammen, welche die Ursache der Diurese nach Einführung von Salzen ins Blut bilden. Den unmittelbaren Ausdruck findet die active Vasodilatation im Gefässgebiete der Niere in der Vergrösserung des Nierenvolumens, die Starling auch in onkometrischen Versuchen zugleich mit der Zucker- und Kochsalzdiurese eintreten sah.

Auch bei Coffeïndiurese konnte Starling die Vergrösserung des Nierenvolumens beobachten und führt die Coffeïnwirkung ausschliesslich auf dieses Moment der activen Vasodilatation zurück. So verlegt er die letzte Ursache sowohl der Salz- als der Coffeïndiurese in Veränderungen der Nierencirculation, mit welchen sich die vorliegende Mittheilung beschäftigen soll.

Zu dem völlig entgegengesetzten Resultat, die Betheiligung von Circulationsänderungen bei der Diurese gänzlich auszuschliessen, kommt in einer neueren Arbeit Schwarz[1]), obgleich auch er von der Theorie Carl Ludwig's ausgeht und für die Berechtigung derselben neue Stützen beizubringen sucht. Schwarz experimentirte mit der von Fr. Pick[2]) zum Studium der Gefässweite anderer Gebiete erfolgreich angewandten Methode, die aus der Vene in der Zeiteinheit ausfliessende Blutmenge an Thieren zu messen, deren Blut durch wiederholte Aderlässe und Wiederinjection des defibrinirten Blutes ungerinnbar gemacht worden war. Es wurde gleichzeitig die aus der Nierenvene und Vena femoralis ausfliessende Blutmenge gemessen und mit der Harnsecretion verglichen. In allen Versuchen ohne Ausnahme fand Schwarz die Ausflussgeschwindigkeit aus den Nierenvenen unbeeinflusst durch eingeleitete Diurese und kommt zu dem Schlusse, dass „sowohl die Salze, als Coffeïn und Calomel bei ungeänderter Strömungsgeschwindigkeit des Nierenblutes Diurese entfalten".

1) Schwarz, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIII. S. 1. 1899.
2) Fr. Pick, Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. S. 399. 1899.

Es fällt aber auf, dass es Schwarz eigentlich nur in einem einzigen Versuche (Versuch 10) bei dieser Anordnung gelang, an Hunden, deren Blut durch Defibriniren ungerinnbar gemacht war, eine wirkliche, wenn auch schwache Diurese zu erzielen. In keinem anderen der angeführten Versuche übersteigen die an Hunden von 6—14 Kilo aus einer Niere erhaltenen Harnmengen selbst auf der Höhe der „Diurese" 1 ccm in 10 Minuten, während an Thieren solcher Grösse und bei gleichem Blutdruck sonst doch schon die Normalwerthe über 1 ccm in 10 Minuten für eine Niere zu betragen pflegen. Nur in dem einen angeführten Versuche (Versuch 10) steigt nach rascher Infusion von 50 ccm 5 procent. NaCl-Lösung die Harnmenge in 10 Minuten auf etwa 2 ccm aus einer Niere, während sie unter gleichen Verhältnissen ohne vorhergehende Schädigung der Thiere wohl das 10—20 fache betragen könnte. Als diuretisch erscheinen diese geringen Harnmengen nur durch die relative Steigerung gegenüber den ungemein niedrigen Normalwerthen, die Schwarz bei seiner Versuchsanordnung erhielt und die bei grossen Hunden kaum 0,5 ccm in 10 Minuten aus beiden Nieren übersteigen. Sowohl diese niedrigen Normalwerthe als die nur geringfügigen Diuresen, die erzielt werden konnten, lassen die Versuchsanordnung für die Entscheidung der vorliegenden Frage nicht geeignet erscheinen. Sei es, dass die Defibrinirung des Blutes in noch unaufgeklärter Weise die Niere schädigt, sei es, dass die kurze Unterbrechung des Kreislaufes beim Einbinden der Venencanüle dazu genügt —, jedenfalls scheinen uns die Versuchsresultate weit eher denjenigen an der überlebenden, künstlich durchbluteten Niere vergleichbar zu sein, als den Verhältnissen an der lebenden Niere zu entsprechen. Wie in den Durchleitungsversuchen von Munk[1]), war auch hier der Harn in allen Fällen eiweisshaltig.

So konnten auch diese Versuche nicht als abschliessend für die Frage nach der Durchströmungsgeschwindigkeit der lebenden Niere bei Diuresen angesehen werden. Gerade der Geschwindigkeit, mit welcher das Blut die Niere durchströmt, nicht dem Blutdruck in den Gefässknäueln kommt aber nach den von Heidenhain begründeten Vorstellungen die entscheidende Bedeutung für die Harnbereitung zu. Denn wenn nach Heidenhain die Harnbildung auf einem activen Secretionsvorgang der Nierenepithelien beruht, so ist dieselbe in weiten Grenzen unabhängig von dem Filtrationsdruck in den Glomerulis. Wohl aber muss die Harnsecretion indirect von der

1) J. Munk, Virchow's Archiv Bd. CVII. S. 291. 1887.



Blutgeschwindigkeit in der Niere abhängig sein, weil der Zustand der secernirenden Elemente durch die Gegenwart harnfähiger Stoffe beeinflusst wird und der Zustrom der letzteren zur Niere durch die Geschwindigkeit der Durchblutung eine Veränderung erfährt. Bei gleichem Blutdruck in der Nierenarterie muss somit die Nierenthätigkeit von der Weite der Arteriolen der Niere in hohem Grade abhängig sein und vom Standpunkte der Heidenhain'schen Theorie wäre sonach das Angreifen einer diuretischen Wirkung an dem Gefässapparat der Niere sehr wohl denkbar. Da aber der active Secretionsvorgang in den secernirenden Elementen auch einer directen Beeinflussung durch diuretische Substanzen zugänglich sein könnte, so braucht nach der Heidenhain'schen Theorie keinerlei Circulationsänderung mit der Diurese einherzugehen.

Die Geschwindigkeit des Blutstromes in den Nierengefässen ist bisher einer directen Messung an der normal functionirenden Niere kaum zugänglich. Landergren und Tigerstedt[1]), die den Blutstrom in der Niere mittels der Ludwig'schen Stromuhr untersuchten, arbeiteten nicht an einem functionirenden Organ. Und auch die meisten Versuche von Schwarz an Hunden mit defibrinirtem Blute können wir, wie oben auseinandergesetzt, nicht als beweiskräftig ansehen; denn Function und Functionssteigerung des Organs bei der Diurese sind bis auf einen später noch näher zu besprechenden Versuch von den normalen Verhältnissen allzuweit entfernt. Dagegen scheint es Schwarz an Kaninchen, deren Blut durch Blutegelextract ungerinnbar gemacht worden war, in einwandfreier Weise gelungen zu sein, eine directe Messung der die Niere passirenden Blutmenge nach der Pick'schen Methode auszuführen. Allerdings war es bei der Schwierigkeit der Versuchsanordnung nur möglich, zwei glatt verlaufene Kaninchenversuche zu erhalten; der eine derselben weist eine deutliche Coffeïndiurese auf und auf das Resultat dieses Versuches — Gleichbleiben der Durchflussmenge — werden wir noch einzugehen haben.

Im Uebrigen wurde bisher durch die Methode einer directen Messung die Beeinflussung des Blutstroms durch Diuretica nur an der überlebenden Niere studirt. Hier sind vor Allem die wichtigen Versuche von J. Munk[2]) zu nennen, die wir zum Vergleiche werden heranzuziehen haben. Allerdings wird man gerade für die vorliegende Frage über die complicirten Beziehungen zwischen Nierenkreislauf

---

1) Landergren und Tigerstedt, Skandinav. Archiv für Physiologie Bd. IV. 1892.

2) J. Munk, Virchow's Archiv Bd. CVII. S. 291. 1887.

und Nierenthätigkeit die Resultate vom überlebenden Organe nicht ohne weiteres auf die normale Niere übertragen können, wenn auch in den Versuchen Munk's eine harnähnliche, aber eiweisshaltige Flüssigkeit secernirt wurde und diese Flüssigkeitsabscheidung durch Diuretica eine sehr erhebliche Zunahme erfuhr.

Es erscheint deshalb von Werth, die Ergebnisse der directen Messung des Blutstromes an der überlebenden Niere oder, wie in den Versuchen von Schwarz, an der durch stärkere Eingriffe geschädigten Niere mit den Resultaten einer indirecten, aber an dem normal functionirenden Organ durchführbaren Messung der Blutfülle durch Onkometrie zu vergleichen. Starling ist durch onkometrische Versuche zu der Annahme eines vollkommenen Parallelismus zwischen dem Blutstrom der Niere und der diuretischen Wirkung gelangt, während Munk auf Grund der Durchleitungsversuche diesen Parallelismus leugnet und Schwarz überhaupt keinerlei Veränderung der Nierencirculation bei der Diurese eintreten sah. Es mögen deshalb im Folgenden Versuche mitgetheilt werden, welche der Eine von uns bereits vor mehreren Jahren auf Anregung weil. Professor v. Schroeder's begonnen und später unter Mitwirkung weil. cand. med. Fr. Hertel's fortgesetzt hat, die aber erst im Rahmen dieser Studien von uns zum Abschluss gebracht werden konnten.

Methode.

Die Methode, die Schwankungen des Nierenvolumens plethysmographisch zu untersuchen, ist schon mehrfach zum Studium der diuretischen Wirkungen herangezogen worden, seitdem Cohnheim und Roy [1]) in der Onkometrie ein Verfahren ausgearbeitet haben, mit dem es auch am lebenden Thiere gelingt, gewisse Aufschlüsse über die Nierencirculation zu erhalten. Dennoch liegen bisher nur wenige gelegentlich mitgetheilte Versuche vor und eine umfassendere einwandfreie Untersuchung über das Verhalten des Nierenvolums bei Diuresen fehlt bislang, vielleicht weil sich gerade für den Vergleich der Harnsecretion mit den Schwankungen der Blutfülle der Anwendung der Onkometrie einige experimentelle Schwierigkeiten entgegenstellen. Denn da wir durch Cohnheim und Roy wissen, dass schon in der Norm das Volumen der beiden Nieren keineswegs parallelen Schwankungen unterliegt, so genügt es nicht, das Volum der einen Niere mit der Harnsecretion aus der anderen zu vergleichen; vielmehr muss der Gang der Harnabsonderung aus der im Onko-

1) Cohnheim und Roy, Virchow's Archiv Bd. XCII. S. 424. 1883.



meter eingeschlossenen Niere selbst vor und während der Diurese verfolgt werden. Ueber solche Versuche liegen aber nur sehr spärliche Angaben vor. Dass die Niere eines Hundes auch nach Anlegung des Onkometers ganz regelrecht secerniren kann, haben schon Cohnheim und Roy beobachtet. Weiter beschreibt Starling einen Versuch am Hunde, in dem die Harnsecretion ununterbrochen gemessen wurde; in der Mittheilung von M. Albanese[1]) über die Nierencirculation unter dem Einfluss von Chloralhydrat, Curare und Coffeïn ist hingegen nirgends von einer gleichzeitigen Beobachtung der Harnsecretion die Rede. Auch aus der eben erschienenen kurzen Notiz von E. Hédon[2]) über den Mechanismus der Diurese nach intravenöser Zuckerinjection ist nicht zu ersehen, ob die gleichzeitig mit der Volumensveränderung der Niere beobachtete Diurese an der onkometrirten oder an der anderen Normalniere gemessen war. Philipps und Bradford[3]) haben dagegen schon 1887 die Secretion der onkometrirten Niere unter dem Einfluss des Coffeïns in vollkommen einwandsfreier Weise untersucht.

Im Folgenden berichten wir über die Resultate von über vierzig gelungenen onkometrischen Versuchen, in denen die Volumensveränderung der Niere während der Diurese verfolgt und mit dem Verlaufe einer auch nach Anlegung des Onkometers ununterbrochenen Harnsecretion verglichen wurden. Als Versuchsthiere dienten Kaninchen. Ebenso wie beim Hunde gelingt es nach einiger Uebung auch an der zarten Kaninchenniere — wir benützten immer die linke — alle zur Anlegung des Onkometers nothwendigen Manipulationen vorzunehmen, ohne dass die Harnsecretion überhaupt zu stocken braucht. Nachdem man die Niere durch einen Schnitt durch die Bauchdecken herausgeholt, sie vorsichtig von ihrer Kapsel befreit und in die vorgewärmte Oelkapsel des Onkometers gelegt hat, ist man erstaunt, wie aus dem in die Bauchhöhle zurückgebrachten Organe die Secretion ununterbrochen fortdauert, so dass der Harn aus einer vorher eingebundenen Ureterencanüle ohne Stockung abtropft oder sogleich in der Canüle vorrückt, wenn dieselbe erst nach Anlegung des Onkometers eingeführt wurde. In einzelnen Versuchen kam die aus der onkometrirten Niere in der Zeiteinheit secernirte Harnmenge sogar jener aus der anderen unberührten Niere gleich; meistens blieb sie hinter der letzteren zurück und betrug etwa die Hälfte der von der Controlniere gelieferten Harnmenge.

1) M. Albanese, Archives Italiennes de Biologie T. XVI. S. 285. 1891.
2) E. Hédon, Compt. rend. de la Société de Biologie 1900. S. 23.
3) Phillips und Bradford, Journal of physiology Vol. VIII. S. 117. 1887.

Die von uns benutzten Apparate waren nach Cohnheim und Roy's Angaben für das Kaninchen in entsprechend verkleinerter und etwas modificirter Form[1]) angefertigt; wir gebrauchten je nach der Grösse der Thiere Onkometer von 26 : 35 und 28 : 38 mm Durchmesser. Bei der Ablesung des Nierenvolumens wichen wir von der Anordnung von Cohnheim und Roy etwas ab; denn der von ihnen angewandte Registrirapparat (Onkograph) folgt zwar sehr gut den raschen Schwankungen, welche Cohnheim und Roy beim Studium des Nerveneinflusses auf den Blutstrom in der Niere beobachteten, für die Messung des Nierenvolumens während der längeren Zeitperioden eines duretischen Versuches kam es uns aber mehr darauf an, jederzeit einen genauen und auch in den verschiedenen Versuchen unter einander bequem vergleichbaren Ausdruck für die Grösse der Niere zu gewinnen. Leichter als durch jedesmalige Aichung des Onkographen liess sich dies erreichen, indem wir die Veränderungen des Nierenvolumens an einer mit der Seitenöffnung der Oelkapsel einfach verbundenen und horizontal gelegten in $^1/_{20}$ ccm eingetheilten Glasröhre ablasen. Wurde nun am Ende jedes Versuches nach Ersticken des Thieres das Volumen der Niere durch Wasserverdrängung in einem kleinen graduirten Apparate ermittelt, so erhielten wir ohne Weiteres für jede Ablesung den Werth, wieviel Procente des Volumens der todten Niere die Volumenveränderung des lebenden Organs in dem betreffenden Momente betragen hatte.

Sogleich nach der richtig ausgeführten Anlegung des Onkometers sieht man in der horizontalen Röhre die Oelsäule auf das schönste pulsiren und zwar sind die Pulse isochron mit den auf dem Kymographion verzeichneten Herzpulsen, während etwas grössere Schwankungen des Oelniveaus mit den Athembewegungen zusammenfallen. Hat man das Onkometer durch einige Nähte in der Bauchwunde so fixirt, dass seine sichere Lagerung durch Bewegungen des Thieres nicht gefährdet ist, so bleiben die Nierenpulse während des ganzen Versuches bestehen; ein dauerndes Ausbleiben der Pulse deutet, wie Cohnheim und Roy ausführten, auf eine Compression oder Knickung der Nierengefässe im Hilus, und solche Versuche, bei denen es dann zu Anämie oder Stauung in der Niere kommen muss, sind natürlich auszuschliessen. Bei genügender Vorsicht in der Anlegung und Fixirung des Onkometers lassen sich aber auch am Kaninchen solche Störungen vermeiden.

---

1) Dieselben wurden von dem Mechaniker des physiologischen Institutes, Fr. Runne, angefertigt.



Bevor wir nun auf unsere Versuchsresultate eingehen, muss auf einige Umstände hingewiesen werden, die für die Deutung onkometrischer Curven gerade bei diuretischen Versuchen von entscheidender Wichtigkeit sind. Vorerst muss auf die von Cohnheim und Roy aufgedeckten Beziehungen zwischen Nierenvolumen und allgemeinem Blutdruck geachtet werden. Cohnheim und Roy haben gezeigt, dass jedem Sinken des Carotisdruckes auch eine Abnahme des Nierenvolumens zu entsprechen pflegt, während bei einer Steigerung des allgemeinen Arteriendruckes das Onkometer bald in gleichem und bald in entgegengesetztem Sinne ausschlägt. Denn wenn die Blutdrucksteigerung durch eine Verengerung der Gefässe erfolgt, an der sich auch die Nierengefässe betheiligen, wie dies z. B. bei Erstickung, Strychninwirkung und am schönsten bei Einwirkung von Nebennierenextract der Fall ist, so muss das Nierenvolumen zurückgehen. Erfolgt die Blutdrucksteigerung aber unabhängig von den Nierengefässen durch Herz- oder Gefässwirkung in anderen Gebieten, so folgt das Onkometer dem Ansteigen der Blutdruckcurve. Eine locale Aenderung in der Gefässweite in der Niere, auf deren Beobachtung es in den diuretischen Versuchen wesentlich ankommt, muss hingegen die Veränderung des Onkometerstandes unabhängig vom allgemeinen Blutdrucke herbeiführen. Ein Vorrücken des Onkometers darf somit nur dann auf eine Erweiterung der Nierengefässe bezogen werden, wenn es bei annähernd gleichbleibendem oder sogar sinkendem Blutdrucke erfolgt, während umgekehrt auch das Zurückgehen des Onkometers nur dann auf eine Verengerung der Nierengefässe hindeutet, wenn der arterielle Druck nicht gleichzeitig sinkt. Die Messung des Nierenvolumens bei diuretischen Versuchen lässt deshalb nur dann irgendwelche Schlüsse auf die localen Schwankungen der Gefässweite zu, wenn gleichzeitige Veränderungen des Blutdruckes während des Versuches sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Versuch z. B., wie ihn Starling auf S. 326 a. a. O.[1]) anführt, in welchem die Ausschläge des Onkometers synchron und gleichsinnig mit Aenderungen des Blutdruckes um 30—40 mm auftreten, kann nicht als beweisend angesehen werden.

Darf aber bei gleichbleibendem Blutdruck jede Veränderung des Nierenvolumens ausschliesslich auf Schwankungen der Gefässweite bezogen werden? Für kurze Zeiträume, wie solche bei den Nervenreizungen Cohnheim und Roy's, bei Erstickung, Strychninwirkung u. s. w. in Betracht kommen, ist dieser Schluss ohne Weiteres einleuchtend. Für längere Beobachtungsperioden und gerade für Diurese-

1) Starling, Journal of physiology Vol. XXIV.

versuch muss diese Frage aber erst discutirt werden. Denn für solche Zeiträume, in denen die Harnproduction in Betracht kommt, besitzt die Niere ja neben ihrem Zustrom von Flüssigkeit in der Nierenarterie zwei Abflüsse, die Nierenvene und den Ureter. Und ebenso wie bei einer Compression der Vene die Messung des Nierenvolumens alsbald durch Stauung werthlos wird, so muss sich auch eine allmähliche Volumenzunahme der Niere einstellen, wenn der während der Beobachtungszeit gebildete Harn nicht völlig ungehindert abfliessen kann. Bei Diureseversuchen giebt demnach der Onkometerausschlag nur dann ein verwerthbares Resultat, wenn dem gebildeten Harn während der ganzen Dauer des Versuches ungehinderter Abfluss gewährt war, d. h. wenn während des ganzen Versuches die Ureteren wegsam bleiben und der Harn ohne Stockung aus ihnen abtropft.

Aber auch mit dieser eigentlich selbstverständlichen Einschränkung ist die Frage nicht ohne Weiteres zu entscheiden, ob der ganze beobachtete Onkometerausschlag auch bei Diuresen ausschliesslich auf Veränderungen des Blutreichthums in dem Organe zu beziehen sei, denn bei dem Eintritt einer Diurese wäre auch bei dauernd freien Abflusswegen eine prallere Füllung der harnbereitenden Tubuli und eine stärkere Succulenz ihrer thätigen Epithelien wohl denkbar und es lässt sich kaum von vornherein sagen, wie gross der Antheil dieses Moments neben einer vermehrten Blutfülle sein könnte. Dennoch können wir diesen Einwand gegen die Deutung des Onkometerausschlags entkräften. Denn da wir im Folgenden Versuche mit maximaler Diurese werden anzuführen haben, in denen dennoch das Nierenvolumen nicht vergrössert, ja in einzelnen Fällen sogar unter die Norm verringert war, so kann eine solche Betheiligung der ersten Harnwege an der Vergrösserung des Organs nicht wesentlich sein. Die supponirte stärkere Succulenz der harnbereitenden Organe durch die gesteigerte Harnproduction müsste sich ja bei jeder kräftigen Diurese einstellen; dennoch fehlt die Vergrösserung des Nierenvolumens in einzelnen Versuchen, ohne dass wir eine gleichzeitige Verengerung der Gefässe anzunehmen haben, durch welche die Vermehrung des Tubulusinhaltes compensirt werden könnte. Wir werden somit bei gleichbleibendem Blutdruck wohl berechtigt sein, eine Veränderung des Nierenvolumens bei Diurese auf Veränderung des Blutflusses durch das Organ zu beziehen.

Versuche.

Nachdem das Onkometer sich eingestellt und eine Zeit lang den gleichen Stand beibehalten hatte, nachdem auch die Harnsecretion

aus beiden Ureteren getrennt bestimmt und ihre Constanz festgestellt war, wurde durch verschiedene meist intravenös eingeführte Mittel die Diurese hervorgerufen. Als Regel konnten wir nun beobachten, wie dies schon von den früheren Autoren, insbesondere von Starling, betont wurde, dass mit der eintretenden Diurese sich zugleich auch der Onkometerstand hob. In einer Reihe von Fällen dauerte dieser Parallelismus bis zum Schluss des Versuches an und für dieses gleichmässige Steigen und Sinken des Onkometers und der Harnsecretion sollen zunächst für die Salz- und Harnstoffdiurese einige Beispiele gegeben werden, die zugleich zur Illustration der Methodik dienen.

Versuch I. Kochsalzdiurese am chloralisirten Thiere.

Kaninchen, 1500 g. 3 h. 1,2 Chloralhydrat per os — 4 h. 10 m. Onkometer an der linken Niere angelegt.

Zeit	Veränderung des Nierenvolumens in ccm	Blutdruck	Harn gesammelt	Secretion auf 10 Min. berechnet		Bemerkungen
				rechts	links	
4 h. 20 m.	0	—		—	—	
4 h. 38 m.	+0,1	—		—	—	
4 h. 50 m.	0	—	4 h. 53 – 5 h. 3 m.	0,15	0,2	Nach Anlegung der Ureterencanülen
5 h. 05 m.	+0,05	92		—	—	
5 h. 18 m.	+0,15	90	5 h. 3—13 m.	0,1	0,1	
5 h. 20 m.	—	—		—	—	10 ccm 10 proc. NaCl in die Jugularis
5 h. 25 m.	+0,7	90	5 h. 25—28 m.	12,0	8,0	Diurese 1:57 gesteigert
5 h. 30 m.	+0,7	86		—	—	
5 h. 32 m.	+0,7	87	5 h. 28—33 m.	9,0	8,0	
5 h. 33 m.	+0,7	90		—	—	
5 h. 35 m.	+0,6	—	5 h. 33—38 m.	4,8	3,6	
5 h. 37 m.	+0,45	90		—	—	
5 h. 38 m.	+0,35	—		—	—	
5 h. 40 m.	+0,15	88	5 h. 38—43 m.	1,0	1,0	
5 h. 41 m.	+0,15	—		—	—	
5 h. 44 m.	+0,1	—		—	—	
5 h. 45 m.	+0,15	88	5 h. 43—48 m.	1,2	1,0	Versuch abgebrochen.

Nierenvolumen: 4,5 ccm. — Maximale Volumenzunahme 12 Proc. bei gleichem Blutdruck.

Versuch II. Harnstoffdiurese am chloralisirten Thier.

Kaninchen, 1500 g. — 0,7 Chloralhydrat pro Kilo. — 5 h. 35 m. Onkometer links eingelegt.

Zeit	Veränderung des Nierenvolumens in ccm	Blutdruck	Harn gesammelt	Secretion rechts	Secretion links	Bemerkungen
5 h. 42 m.	+0,05	—	5 h. 40—45 m.	0,15	0,1	
			5 h. 45—50 m.	0,15	0,1	
			5 h. 50—55 m.	0,2	0,1	
5 h. 52 m.	0,0	101,5	5 h. 55—60 m.	0,2	0,1	
						6 h. 7—11 m. Injection von 10 ccm 20 proc. Harnstofflösung.
6 h. 08 m.	+0,7	102	6 h. 7—12 m.	5,3	2,3	
6 h. 10 m.	+0,85	103				
6 h. 14 m.	+0,7	108	6 h. 12—17 m.	3,0	1,4	
6 h. 21 m.	+0,45	—	6 h. 17—22 m.	2,3	1,2	
6 h. 25 m.	+0,2	—	6 h. 22—27 m.	1,7	0,5	
			6 h. 27—32 m.	1,2	0,6	
6 h. 33 m.	0,0	104	6 h. 33—37 m.	0,8	0,4	

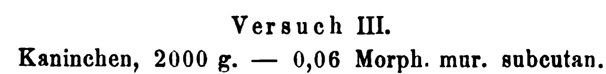
Nierenvolumen: 6,0 ccm. — Volumenzunahme (6 h. 10 m.) 14 Proc. bei gleichem Blutdruck.

In den angeführten Versuchen erfolgten die Schwankungen des Onkometers synchron mit dem Steigen und Sinken der Diurese. Die Blutdruckänderungen sind unerheblich, der Ausschlag des Onkometers sehr beträchtlich (12 Proc. und 14 Proc. des Nierenvolumens). Das Maximum der Diurese betrug 10,0 und 7,6 ccm in 5 Minuten, d. h. das 57-, resp. 25 fache der Norm.

Es fällt schon in diesen Versuchen auf, dass sich am Schlusse der Messung insofern eine Abweichung von dem früheren Parallelismus ergiebt, als die Harnmenge noch das 11fache, resp. 4fache der normalen betrug, obgleich das Onkometer bereits bis zu seinem Ausgangspunkte zurückgekehrt war. Wir werden auf diese Erscheinung noch zurückkommen.

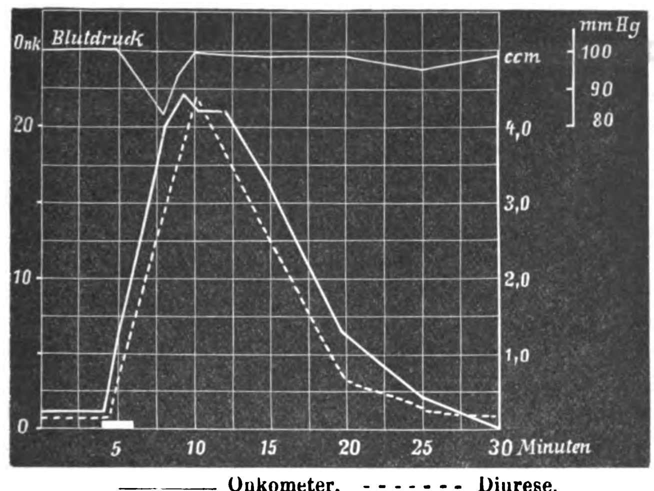
Alle folgenden Beispiele sollen der Kürze wegen in Curvenform gegeben werden. Die Ausschläge des Onkometers sind hierbei in Procenten des Nierenvolumens angegeben, die betreffenden Zahlenwerthe auf der linken Seite aufgetragen. Die Diurese ist in Cubikcentimetern pro ein Kilo Thier und 5 Minuten, und zwar nur für die onkometrirte Niere berechnet, die betreffenden Zahlenwerthe auf der rechten Seite verzeichnet. Durch diese Art der Berechnung er-

scheinen alle Versuche unmittelbar untereinander vergleichbar. Der Blutdruck ist in Millimeter Quecksilber, die Zeit in Minuten angegeben, die Dauer der Injection ist durch ein weisses Rechteck auf der Zeitlinie kenntlich.



Versuch III.

Kaninchen, 2000 g. — 0,06 Morph. mur. subcutan.



——— Onkometer. - - - - - - - Diurese.

□ Injection von 1,0 Kochsalz pro Kilo (10 Proc.) intravenös.

In diesem Versuche war die Diurese durch Kochsalz hervorgerufen. Der Parallelismus zwischen Onkometerausschlag und Harnsecretion ist ein vollkommener. Der Versuch ist deshalb besonders lehrreich, weil jede Steigerung des Blutdruckes fehlt, also der Onkometerausschlag allein auf Veränderungen in der Nierencirculation bezogen werden muss. Die Diurese stieg dabei auf das 35fache; auf ihrer Höhe wurden innerhalb 5 Minuten aus der onkometrirten Niere 8,8 ccm, aus der freien 16,0 ccm entleert.

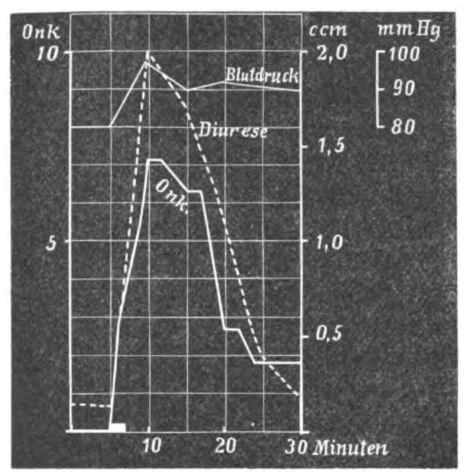
Wie bei Kochsalz- und Harnstoffdiurese verhält sich das Nierenvolumen in der Regel auch bei der Diurese nach Purinkörpern, wie die folgenden Versuche S. 236 zeigen.

Auch hier sehen wir mit steigender Coffeïndiurese eine starke Vergrösserung des Nierenvolumens einhergehen, welche mit der Abnahme der Harnsecretion wieder zurückgeht. Allerdings sinkt die Diurese so gut wie ganz zur Norm ab, während das Nierenvolumen im gleichen Momente fast noch um 2 Proc. über der Norm bleibt. Der Parallelismus ist demnach hier nicht so vollkommen wie in

Versuch III. Das Coffeïn steigerte die Harnmenge auf das 15fache (4,2 ccm aus der unberührten, 3,0 ccm aus der onkometrirten Niere).

Versuch IV.

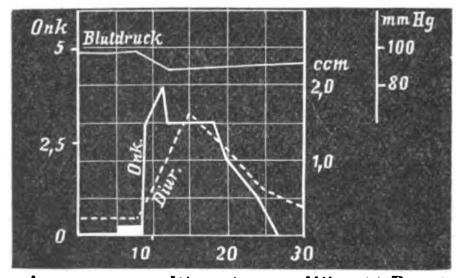
Kaninchen, 1500 g. — 1,0 Paraldehyd pro Kilo.



□ Injection von 3,3 ctg Coffeïn (1 Proc.) pro Kilo.

Versuch V.[1])

Kaninchen, 1600 g. — 1,25 Urethan pro Kilo.



□ Injection von 1,25 Diuretin pro Kilo (13 Proc.) per os.

In Versuch V sinkt der Blutdruck etwas ab, Onkometerstand und Diurese heben und senken sich aber ziemlich gleichzeitig. Die maximale Steigerung des Onkometers beträgt 4 Proc.; die durch Einführung von Theobrominum natrio-salicylicum per os erzeugte Diurese stieg über das Sechsfache.

Die angeführten Versuche belegen das häufigste Verhalten, dass sowohl bei Kochsalz- und Harnstoffdiurese, wie auch in der Coffeïndiurese das Nierenvolumen im Allgemeinen gleichsinnige und syn-

1) In dieser Curve sind die Diuresewerthe nicht pro Kilo Thier berechnet.

chrone Schwankungen mit der Harnabsonderung erleidet. Da diese Veränderungen des Nierenvolumens unabhängig von Aenderungen des allgemeinen Blutdruckes auftreten, so müssen sie auf locale Schwankungen der Gefässweite in der Niere zurückgeführt werden, und das Resultat der mitgetheilten Versuche lässt sich somit dahin zusammenfassen, dass die Niere während der Wirkung der untersuchten diuretischen Substanzen in der Regel reichlicher durchblutet wird.

Dies gilt insbesondere für die Diurese nach Kochsalz und Harnstoff, bei der nach einmaliger intravenöser Injection oft genug der vollkommene Parallelismus zwischen Onkometercurve und Verlauf der Diurese zur Beobachtung kommt, wie Starling denselben als gesetzmässig darstellt. Und wenn auch, wie wir gleich näher ausführen werden, dieser Parallelismus in anderen Fällen bei Weitem nicht so ausgesprochen ist und bei eclatanten Salzdiuresen für die Auffassung des ganzen Vorganges sehr gewichtige Abweichungen von dieser Regel vorkommen, Anfangs erfährt das Nierenvolumen nach jeder Salzinjection eine Zunahme und deutet wenigstens im Beginn jeder Salzdiurese eine stärkere Durchblutung der Niere an. Diesem Resultate scheint es auf den ersten Blick zu widersprechen, dass Schwarz bei der directen Messung der Durchströmungsgeschwindigkeit in dem einen von uns schon angeführten Versuche 10[1]), in welchem er eine deutliche Salzdiurese an einem Hunde mit defibrinirtem Blut erzeugte, dennoch keine stärkere Durchblutung der Niere gefunden haben will. Bei näherer Durchsicht scheint uns aber auch dieser Versuch mit directer Messung vielmehr das Resultat der Onkometrie zu bestätigen, denn die aus dem Protokoll des Versuches hervorgehende Beschleunigung des Nierenblutstromes erscheint uns keineswegs so unwesentlich, dass man sie vernachlässigen könnte.

Wenn man nämlich auf die Beobachtungszeit von 10 Minuten berechnet, so betrug die die Niere durchfliessende Blutmenge in der Normalperiode 461 ccm und die Harnsecretion etwa 0,2 ccm; nach der Injection von 50 ccm 5 Proc. NaCl stieg die Durchflussmenge aber auf 1000 ccm in 10 Minuten, während die Niere in der gleichen Zeit 2,15 ccm secernirte. Da in diesem Falle die Injection einer verhältnissmässig grossen Flüssigkeitsmenge rasch innerhalb weniger Minuten ausgeführt wurde, so entstand allerdings gleichzeitig auch eine allgemeine Blutdrucksteigerung und Zunahme der Blutgeschwindigkeit auch durch andere Gefässgebiete, wie sich Schwarz durch gleichzeitige Messung der aus der Vena femoralis ausfliessenden Blutmenge überzeugte. Dass aber hier „die Strömungsgeschwindigkeit in gleichem Maasse zunimmt, wie in der Niere“,

1) a. a. O. S. 22.

wie Schwarz angiebt, dagegen spricht das von ihm selbst mitgetheilte Versuchsprotokoll; denn während in der ersten Diureseperiode die die Niere innerhalb 10 Minuten durchfliessende Blutmenge von 461 auf 1000 ccm, also um 539 ccm gestiegen ist, fliessen aus der Schenkelvene während der gleichen Diureseperiode nur 666 gegen 461 ccm in der vorhergehenden Normalperiode, also nur um 205 ccm mehr. In der Niere hat der Blutstrom demnach um 117 Proc., in dem Gefässgebiete der Vena femoralis gleichzeitig nur um 44 Proc. zugenommen, d. h. neben der allgemeinen Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in allen Gefässgebieten muss in diesem Versuche auch eine locale Gefässerweiterung in der Niere eingetreten sein, die uns mit Rücksicht auf die recht schwache Diurese sehr bedeutend erscheint. In anderen Versuchen freilich erhielt Schwarz in der That keine Zunahme der Durchflussmenge; aber in diesen Versuchen trat auch keine deutliche Diurese auf.

In dem interessanten Versuche, in welchem Schwarz deutliche Diurese erzielte, stimmt somit die directe Messung des Blutstroms mit dem Ergebniss überein, das wir bei der Onkometrie als Regel fanden. Auch an der überlebenden Niere entspricht das Verhalten der Blutgeschwindigkeit den Salzen, Harnstoff und Coffeïn gegenüber einer Gefässerweiterung; denn Abeles[1]) fand an der künstlich durchbluteten Niere den Blutstrom durch Harnstoff gesteigert, Munk constatirte für Kochsalz, Zucker, Harnstoff, sowie für Coffeïn, „dass alle diese Stoffe auf die Nierengefässe wirken, dieselben erweitern und den Blutstrom beschleunigen".[2])

Liess sich somit in der überwiegenden Mehrzahl der Onkometerversuche eine Gefässerweiterung der Niere während der Diurese nachweisen, so entstanden andererseits gegen die causale Bedeutung dieses Moments im Sinne Starling's die schwersten Bedenken. Denn in anderen Versuchen, insbesondere an chloralisirten Thieren, vor Allem aber bei mehrfach wiederholter Injection eines Diureticums, stets auch bei länger dauernden Einläufen, kamen von dem in den früheren Beispielen illustrirten parallelen Verhalten von Onkometerausschlag und Diurese sehr erhebliche Abweichungen vor. Schon die in Versuch I und II angedeutete und sehr häufig beobachtete Erscheinung gehört hierher, dass die Diurese noch sehr deutlich fortdauert, während das Volumen der Niere bereits zu seinem Ausgangspunkt zurückgekehrt ist. Die gleiche Beobachtung — Zurückkehren des Nierenvolumens bei fortdauernder Diurese — betont auch Hédon[3]) bei der Mittheilung seiner Versuche über intravenöse Zuckerinjection. Weiter konnten auch steigende Diuresen bei gleichbleiben-

---

1) Abeles, Sitzungsber. der Wiener Akademie d. Wissensch. 3. Abth. 1883.

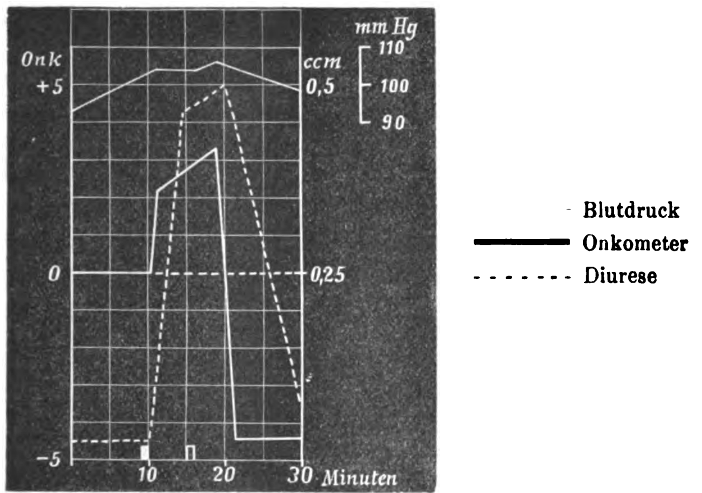
2) J. Munk, Virchow's Archiv Bd. CVII. S. 349.

3) E. Hédon, Compt. rend. de la Société de Biologie. 1900. Nr. 23.

dem und auch bei sinkendem Onkometerstand beobachtet werden, ja in einzelnen Fällen wurde sogar das Maximum der Diurese bei unternormaler Gefässweite der Niere erreicht. Hierfür sollen zunächst einige Beispiele gegeben werden.

Versuch VI.

Kaninchen, 1500 g. — 0,6 Chloralhydrat pro Kilo. — Zweimalige Harnstoffinjection.



□ erste Injection von 1,3, ■ zweite Injection von 0,5 Harnstoff pro Kilo (20 Proc.).

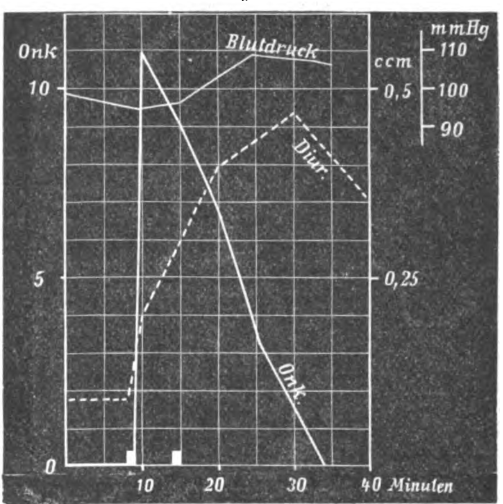
Auch hier steigt Anfangs das Nierenvolumen mit der Harnstoffdiurese. Von der 19. Minute an fällt aber nach einer zweiten Harnstoffinjection das Onkometer rapide ab und ist von der 21. Minute an nicht nur zur Norm zurückgekehrt, sondern hat gegen den Ausgangswerth um 4,5 Proc. abgenommen. Trotzdem ist die Harnsecretion während dieser Zeit noch deutlich erhöht und wird erst mit der 30. Minute normal. Das Maximum der Diurese betrug über das 7 fache (4,25 ccm aus der unberührten, 0,75 ccm aus der onkometrirten Niere in 5 Minuten).

In Versuch VII steigt das Onkometer auf die erste Injection von Harnstoff rapide an, beginnt aber bereits nach 1—2 Minuten wieder zu fallen und nähert sich trotz einer zweiten Harnstoffinjection continuirlich der Norm. Die Diurese erhebt sich aber bei fallendem Onkometerstand und erreicht ihren höchsten Werth, wenn das Nierenvolumen nach 30 Minuten fast schon zur Norm abgesunken ist. Am Schlusse des Versuches ist das Onkometer auf den Ausgangspunkt zurückgekehrt bei noch bestehender deutlicher Diurese. Dabei steigt

das Onkometer in diesem Versuche mit fallendem und sinkt mit steigendem Blutdruck. Die Diurese erhebt sich über das Fünffache (3,1 ccm aus der unberührten, 1,6 ccm aus der onkometrirten Niere in 10 Minuten).

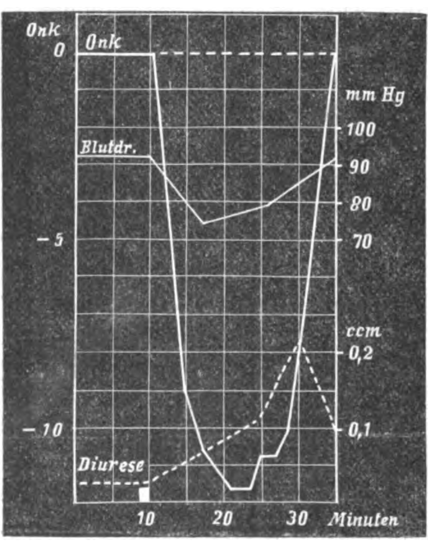
Versuch VII.

Kaninchen, 1700 g. — 0,6 Chloralhydrat pro Kilo. — Zweimalige Harnstoffinjection.



▢ Injectionen von 0,8 g Harnstoff pro Kilo (20 Proc.).

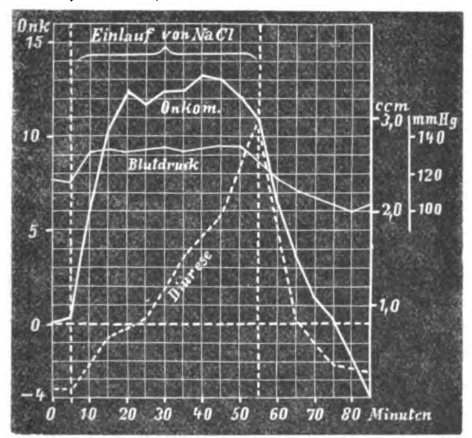
Versuch VIII. Kaninchen, 1850 g. — 0,7 Chloralhydrat pro Kilo.



▢ Injection von 0,03 Coffeïn pro Kilo.

Der hier wiedergegebene Versuch VIII zeigt das Fehlen eines Parallelismus in den Veränderungen des Nierenvolumens und der Harnmenge bei einer Coffeïndiurese sehr augenfällig. Auf die Coffeïninjection nimmt (gleichzeitig mit einer geringen Blutdrucksenkung von 92 auf 75 mm Hg) das Nierenvolumen stark ab, das Onkometer geht bis über 11 Proc. zurück und nähert sich dann erst wieder allmählich seinem Ausgangspunkt. Während dieses durch Gefässverengerung gesunkenen Onkometerstandes steigt die Diurese an (aus der onkometrirten Niere bis über das 7 fache der Norm).

Versuch IX. Kaninchen. — 1,0 Urethan pro Kilo.
Einlauf von 4,9 Proc. NaCl während 50 Minuten. Einlaufsgeschwindigkeit 0,5 ccm pro 1 Minute und Kilo.



Dieser Versuch gehört der schon in der II. Mittheilung beschriebenen Versuchsreihe an, in welcher durch langsame Infusion von Kochsalzlösung Diurese erzeugt wurde. Bei derartigen Versuchen ist das anfängliche Steigen des Onkometers zwar zu beobachten, im weiteren Verlaufe der Diurese aber das Fehlen eines Parallelismus die Regel. Auch hier steigt das Onkometer Anfangs stark an, gleichzeitig hebt sich der Blutdruck ein wenig. Von der 20. Minute an ändern sich aber Onkometerstand und Blutdruck fast nicht mehr, erst in dieser zweiten Periode erfolgt aber die starke Steigerung der Diurese.

Diese Beispiele für das Fehlen eines Parallelismus unter bestimmten Bedingungen könnten leicht noch vermehrt werden. Es mag aber genügen, auf die bereits in der II. Mittheilung in Curvenform mitgetheilten 3 Versuche zu verweisen (a. a. O. S. 424 und 425).

Curve VI zeigt dort Erhebung des Onkometerstandes beim Eintritt einer geringen Diurese, in dem weiteren Verlaufe des Salzeinlaufes steigt aber die Diurese auf sehr hohe Werthe an und fällt nach Aufhören des Einlaufs wieder zur Norm, ohne dass sich der Onkometerstand ändert. Curve VII zeigt eine Steigerung der Diurese um mehr als das Doppelte bei sinkendem Nierenvolumen und in Curve VIII wird das Maximum einer Diurese bei Salzinfusion sogar bei einem Onkometerstande erreicht, der unter dem Ausgangswerthe liegt.

Aus den angeführten Versuchen ist ersichtlich, dass die Aenderungen des Nierenvolumens bei Diuresen unter gewissen Bedingungen mit den secernirten Harnmengen keineswegs parallel zu gehen brauchen. Die Harnmenge kann sowohl bei absinkendem als bei normalem, ja auch bei unternormalem Onkometerstand ansteigen, so dass eine starke Diurese ohne gleichsinnige Veränderung des Nierenvolumens besteht. War dabei der allgemeine Blutdruck gleich geblieben, so ist natürlich eine Zunahme der Blutgeschwindigkeit in der Niere ausgeschlossen, und es ergiebt sich aus den Versuchen somit eine weitgehende Unabhängigkeit der Diurese von einer stärkeren Durchblutung der Niere.

Das Resultat unserer Onkometerversuche stimmt in diesem Punkte mit der directen Messung der Blutgeschwindigkeit an der überlebenden Niere überein. Denn nach Munk[1]) ist auch an der überlebenden Niere der Parallelismus von Gefässerweiterung und vermehrter Absonderung harnähnlicher Flüssigkeit nicht immer vorhanden; vielmehr kann die vermehrte Flüssigkeitsabscheidung noch fortbestehen, wenn im weiteren Verlaufe des Versuches die Blutgeschwindigkeit wieder unter den Ausgangswerth vor dem diuretischen Zusatz gesunken ist.

Auch die zwei Coffeïnversuche, in denen es Schwarz an Kaninchen geglückt ist, die schwierige Messung des Nierenblutstromes am lebenden Thiere ohne stärkere Beeinträchtigung der Nierenthätigkeit auszuführen, können hier herangezogen werden. Denn gerade die Coffeïnwirkung scheint uns die Beziehungen von Nierencirculation und Diurese am deutlichsten zu beleuchten.

Die onkometrische Untersuchung der Coffeïndiurese gestaltete sich deshalb besonders lehrreich. Das Coffeïn bewirkt bekanntlich durch Reizung des vasomotorischen Centrums eine Gefässverengerung, sobald die Dosis zur Erregung des centralen Nervensystems ausreicht. Ganz ähnlich, wie im Strychninkrampf kann man in diesem

1) J. Munk, Virchow's Archiv Bd. CXI. S. 443.

Stadium der Blutdrucksteigerung durch Coffeïn auch onkometrisch die Betheiligung der Nierengefässe an der allgemeinen Gefässverengerung nachweisen. Dieses Moment ist es ja bekanntlich, das nach v. Schröder[1]) den Eintritt der Diurese an normalen Kaninchen gewöhnlich verhindert. Bei stark verringertem Blutstrom kann in solchem Falle keine Diurese mehr zu Stande kommen. Wenn aber durch eine geringere vasomotorische Empfindlichkeit des Thieres oder durch Narkose des Centralorgans diese vasoconstrictorische Wirkung ausbleibt, so tritt bei der Coffeïndiurese von dem peripheren Angriffspunkte des Giftes aus eine locale Gefässerweiterung in der Niere ein, wie aus dem oben angeführten Versuch IV, sowie aus Phillips' und Bradford's[2]) onkometrischen Versuchen hervorgeht und wie auch an der überlebenden Niere beobachtet wurde (Munk). In der Mitte zwischen diesen beiden Grenzfällen liegen nun Versuche, in denen das Coffeïn zwar vom Centrum aus gefässverengernd wirkt, in denen aber die periphere Wirkung in der Niere so stark überwiegt, dass trotz einer gleichzeitigen Gefässverengerung dennoch Diurese zu Stande kommt. Hierfür haben wir in Versuch VIII ein Beispiel gegeben. In ganz demselben Sinne sprechen auch die beiden Versuche von Schwarz. In dem einen Versuch XIII (a. a. O. S. 24) trat eine sehr bedeutende Verlangsamung des Blutstromes auf und die Diurese blieb dementsprechend aus. In Versuch XII aber war die Verengerung der Nierengefässe eine weit geringere — die in 10 Minuten durchfliessende Blutmenge beträgt 111 ccm gegen 140 ccm vor der Coffeïninjection —, dennoch trat bei gleichem Blutdruck eine bedeutende Harnfluth ein, indem die directe Nierenwirkung jene geringe Gefässverengerung übercompensirte. Hätte Schwarz auch Versuche an chloralisirten Kaninchen angestellt, so hätte er wohl auch Fälle erhalten, in denen der Blutstrom zugleich mit der Diurese eine Beschleunigung aufgewiesen hätte, entsprechend den Starling'schen onkometrischen Versuchen und unserem Versuch IV.[3])

Schlussfolgerungen.

Fassen wir die Ergebnisse der Versuche zusammen, so zeigte sich in einer Reihe von Fällen ein sehr weitgehender Parallelismus

---

1) v. Schroeder, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXII. S. 39.

2) Phillips und Bradford, a. a. O. Journal of physiology Vol. VIII. S. 117. 1887.

3) Da das Coffeïn an chloralisirten Kaninchen bei intravenöser Injection oft genug eine Blutdrucksenkung hervorruft, stösst es allerdings auf experimentelle Schwierigkeiten, die localen Veränderungen der Nierencirculation rein zur Beobachtung zu bekommen.

zwischen dem Verlauf der Diurese und den Aenderungen der Nierencirculation; und zwar wurde dieses Verhalten meist dann beobachtet, wenn das Diureticum auf einmal und in kurzer Zeit eingeführt wurde. Im Gegensatz hierzu liessen sich aber in einer anderen Reihe von Experimenten Bedingungen herstellen, in denen ein derartiges Zusammengehen von Kreislaufsänderungen und Nierenthätigkeit nicht stattfindet. Es trat dann Diurese ein, ohne dass der Blutfluss durch die Niere entsprechend gesteigert war. Eine derartige Incongruenz fand sich in vielen Fällen am Schluss der Diurese, wie dies neuerdings auch Hédon nach Zuckerinjection constatirte. Sie war ferner häufiger zu beobachten, wenn das Diureticum in mehreren Injectionen, also über einen grösseren Zeitraum vertheilt, zugeführt wurde, und in jenen Fällen ging das Onkometer niemals mit der Diurese parallel, in denen eine allmählige länger dauernde Infusion von Salzlösung vorgenommen wurde; vielmehr wurden gerade unter diesen Bedingungen die beträchtlichsten Abweichungen constatirt. Aber auch in anderen Fällen, in denen eine rasche einmalige Injection die Diurese einleitete, veränderten sich Harnabsonderung und Blutfluss durch die Niere nicht immer parallel und es fiel auf, dass es sich hierbei meist um chloralisirte Thiere handelte. Es ist sonach möglich, dass dieses Gift, welches auf die Gefässe wirkt, den Zusammenhang zwischen thätigen Nierenelementen und Nierengefässen besonders leicht stört. Bei langdauernden Diuresen (Infusion) tritt aber die gleiche Incongruenz auch ohne Chloralhydrat auf.

Kann demnach sehr wohl Diurese bestehen ohne Aenderung des Onkometerstandes, so liess sich andererseits zeigen (III. Mittheilung), dass auch Steigerungen des Onkometerstandes ohne gleichzeitige Diurese vorkommen können. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass es sich bei der Gefässerweiterung während der Diurese um sehr complicirte Beziehungen zwischen Organthätigkeit und Kreislauf handelt.

Eine genaue Analyse der Beziehungen von Nierenkreislauf und Diurese widerspricht nach allem Angeführten der Annahme einer causalen Bedeutung der Circulationsänderung. Die Ansicht Starling's, dass die Coffeïndiurese nur durch Gefässerweiterung in der Niere bedingt sei, muss auf Grund unserer Versuche zurückgewiesen werden, denn die Coffeïndiurese kann ohne jede locale Vasodilatation zu Stande kommen. Ebenso zeigt der angeführte Versuch von Schwarz, dass bei sehr bedeutender Harnfluth die Circulationsgeschwindigkeit in der Niere nach Coffeïn unverändert bleiben kann.

Auch die Salzdiurese lässt sich nicht rein mechanisch von Cir-

culationsveränderungen in der Niere ableiten; denn wie in der vorhergehenden Mittheilung II gezeigt werden konnte, dass der Venen- und allgemeine Capillardruck bei excessiver Salzdiurese normal bleiben kann, so liessen sich hier Beweise dafür anführen, dass auch eine locale Gefässerweiterung bei Salz- und Harnstoffdiurese nicht constant ist und die Harnfluth somit auch nicht bedingt. Die Circulationsänderung kann demnach, wie dies schon aus den in den vorhergehenden Mittheilungen beschriebenen Versuchen gefolgert wurde, nicht das primum movens für die Diurese sein.[1])

Andererseits können wir uns auf Grund unserer Versuche auch nicht der Ansicht von Schwarz anschliessen, dass die Salze, Harnstoff und Coffeïn, „die Diurese bei ungeänderter Strömungsgeschwindigkeit des Blutes entfalten“, denn in der Regel lässt sich sehr wohl eine Erweiterung der Nierengefässe durch diese Diuretica onkometrisch nachweisen und der gesteigerte Blutfluss dürfte in diesen Fällen gewiss als ein unterstützendes Moment für die gesteigerte Harnabscheidung zu betrachten sein. Wissen wir doch, dass mit der Behinderung des Blutstroms durch die Niere (M. Hermann)[2]) die

1) Anmerkung: Hier dürfte der Ort sein, einige Versuche zu besprechen, aus denen Starling schloss, dass die Aenderungen des Nierenblutstromes die Hauptursache der Diurese sein müssten. Liess er nämlich nach Injection von Traubenzucker (Journ. of physiol. Vol. XXIV. S. 329, Versuch II und VI) die Thiere so stark zur Ader, dass ein Ansteigen des Onkometers ausblieb, so beobachtete er auch keine Diurese. Durch den Aderlass war die Volumenzunahme der Nieren verhindert und nun trat keine Diurese ein.

Gegen diese Deutung der Versuche spricht aber Folgendes: Die beiden benutzten Hunde wogen ca. 8 kg. Sie hatten also ungefähr 560 g Blut. Um nun das Auftreten der Diurese zu verhindern, mussten ihnen je 300 ccm Blut entnommen werden, d. h. mehr als die Hälfte der Blutmenge und jedenfalls der grösste Theil dessen, was überhaupt durch Verbluten aus den Thieren herauszubekommen gewesen wäre. Unter diesen Umständen hätte man kaum erwarten können, dass sich noch Diurese einstelle.

Trotzdem scheint es aber, dass eine diuretische Wirkung sich in beiden Versuchen nicht verkennen lässt. In Versuch II sank nach dem Aderlass die Harnmenge von 23 auf 2 ccm in 10 Minuten. Nach der Zuckerinjection stieg sie wieder auf 11,5 ccm, also über das Fünffache. In Versuch IV wurde der Aderlass gleichzeitig mit der Zuckereinspritzung vorgenommen. In diesem Falle trat trotz der grossen Blutentnahme ein Absinken der Harnfluth nicht ein, sondern die Zuckerinjection bewirkte, dass die Urinmenge, welche 7,5 ccm in 10 Minuten betragen hatte, auch jetzt noch sich auf dieser Höhe (6—8,7 ccm) erhielt.

Man kann deshalb das Ergebniss dieses Experimentes wohl dahin ausdrücken, dass geradezu enorme Aderlässe nöthig sind, um die diuretische Wirkung der Blutveränderung nach Zuckerinjection zu unterdrücken.

2) M. Hermann, Sitzungsberichte der Wiener Academie der Wissensch. Bd. XXXVI.

Absonderung abnimmt und dass wir jede Diurese prompt unterbrechen können, wenn wir die Nierengefässe durch Strychnin oder noch deutlicher durch Nebennierenextract zur Contraction bringen. Das Ausbleiben der Coffeïndiurese, wenn die centrale Wirkung des Giftes zu einer bedeutenden Verengerung der Nierengefässe führt, wie in dem Versuche von Schwarz, lehrt dasselbe. Gute Durchblutung ist also Vorbedingung für reichliche Diurese und die Steigerung der Nierencirculation muss darnach als eine Begleiterscheinung der stärkeren Nierenthätigkeit aufgefasst werden, welche in dem Sinne unterstützend wirkt, als sie der Niere immer neue harnfähige Stoffe als Material zur Harnbereitung zuführt. Die mit der Erweiterung der Nierengefässe einhergehende Steigerung des Capillardruckes spielt dagegen keine wesentliche Rolle, wie durch die in der III. Mittheilung geschilderten Transfusionsversuche gezeigt wurde. So stellen sich die Beziehungen zwischen Blutlauf und Absonderung in den Nieren ganz ähnlich dar, wie sie für die Speicheldrüsen und ihre Thätigkeit seit lange bekannt sind.[1])

Ueber den Mechanismus, der so häufig bei Diurese zu gleichzeitiger Gefässerweiterung in der Niere führt, lassen sich nur Hypothesen aufstellen. Die Aenderungen der Harnabsonderung und des Blutstromes könnten Coëffect ein und derselben Ursache, der Gegenwart der diuretischen Substanzen im Blute sein, indem die letzteren einerseits auf die Nierengefässe und andererseits auf die secernirenden Elemente wirken; oder aber es könnte die Circulationsänderung eine secundäre Folge der gesteigerten Nierenthätigkeit als solcher sein. Die Thatsache, dass häufig genug Incongruenz der beiden Vorgänge eintritt und dass Chloralisirung, sowie auch eine längere Dauer der Einwirkung diuretischer Substanzen diese Incongruenz begünstigen, weist jedenfalls auf einen complicirten Zusammenhang der beiden Erscheinungen hin.

Zum Schluss sei kurz zusammengefasst, was wir aus unserem Versuchsmaterial für die Theorie der Diurese schliessen können. Da unsere Versuche die Annahme widerlegen, dass die Coffeïndiurese von einer localen Wirkung des Giftes auf die Gefässweite abhängig gemacht werden kann, so müssen wir an der Auffassung von Schröder's festhalten, dass das Coffeïn seinen Angriffspunkt an dem absondernden Apparat der Niere selbst hat.

Auch die Salzdiurese lässt sich nicht durch Circulationsände-

1) Vgl. Heidenhain, Herrmann's Handbuch Bd. V. 1. S. 43.

rungen in der Niere erklären; hierfür dürfte diese, sowie die vorhergehenden Mittheilungen ausreichendes Beweismaterial beigebracht haben. Ohne Rücksicht auf solche Circulationsänderungen können wir aber für die Theorie der Salzdiurese Folgendes feststellen:

Intravenöse Einführung starker Salzlösungen bewirkt im Austausch zwischen Blut und Geweben eine Zunahme des betreffenden Salzes, sowie auch des Wassers im Blute. Das Salz bleibt dabei länger im Blute vermehrt als das Wasser. Die Zunahme eines einzelnen oder mehrerer Blutbestandtheile über eine gewisse Schwelle müssen wir aber als Ursache der Diurese ansehen. Unabhängig von Circulationsänderungen dauert dieselbe solange an, als das Plus des vermehrten Blutbestandtheiles in der Blutbahn noch besteht. Eine Steigerung des Blutstroms durch die Niere spielt dabei nur die Rolle einer Begleiterscheinung; das primum movens ist die Zunahme eines einzelnen oder mehrerer Blutbestandtheile (Wasser, Salze, Zucker, Harnstoff u. s. w.) über die Norm. Dass die Niere bei der aus der veränderten Blutbeschaffenheit folgenden Diurese passiv und ohne Mitwirkung von Zellthätigkeit gleichsam wie ein Filter functionire, welches in Thätigkeit tritt, wenn die Concentrationsschwelle eines Bestandtheiles im Blute überschritten wird, ist zwar denkbar, erscheint uns aber wenig wahrscheinlich. Viel besser entspricht es unseren heutigen Anschauungen, anzunehmen, dass die secernirenden Elemente der Niere durch die veränderte Blutzusammensetzung in erhöhtem Maasse zu ihrer selectiven Thätigkeit gereizt werden.

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber Diurese.

V. Mittheilung:

Die Beziehungen des Ureterendruckes zur Diurese.

Von

R. Gottlieb und **R. Magnus.**

(Mit 1 Curve.)

Als ein weiteres Mittel, um über die Beziehungen zwischen den Circulationsverhältnissen in der Niere und der Harnabsonderung Aufschluss zu erlangen, diente seit den Untersuchungen Max Hermann's[1]) das Studium der Druckveränderungen, welche ein endständig mit dem Ureter verbundenes Manometer darbietet. Da eine systematische Durcharbeitung dieser Druckänderungen bei der Diurese bislang nicht vorliegt, so soll im Folgenden über derartige Versuchsreihen berichtet werden. Vorerst müssen wir aber kurz auf die physiologische Bedeutung des Ureterendruckes eingehen; denn die Diureseversuche ergaben auch einige neue Anhaltspunkte zur Beurtheilung der Frage, ob der Ureterendruck als Secretionsdruck der Niere aufgefasst werden darf.

Auch zu diesen Experimenten wurden vorzugsweise Kaninchen benutzt, denen in Chloral- oder Urethannarkose Canülen in beide Ureteren eingeführt wurden. Nachdem festgestellt war, dass auf beiden Seiten der Harn gut abtropfte, wurde der eine Ureter mit einem kleinen Hg-Manometer verbunden, der andere blieb frei. So liess sich an der einen Niere der Ureterendruck, an der anderen die freie Harnabsonderung beobachten. Gleichzeitig wurde der Carotidendruck registrirt. Nach Schluss des Versuches wurde dann das Manometer wieder abgenommen, der Harn tropfte aus dem freigewordenen

1) Max Hermann, Sitzungsber. der Wiener Academie. Bd. XXXVI. 1859 und Bd. XLV. 1861.



Ureter ab, und es wurde auf diese Weise constatirt, dass der Weg von der Niere zum Manometer nicht etwa inzwischen durch Gerinnsel verlegt worden war.

Schon Hermann hatte beobachtet, dass unter normalen Verhältnissen der Druck im Ureter höchstens bis 60 mm steigt. Auch Heidenhain fand bei einem Aortendruck von 100—105 mm als höchsten Werth für den Ureterendruck 64 mm, bei geringerem Blutdruck entsprechend niedrigere Werthe. Wir haben in unseren Versuchen Normalwerthe von 66 mm (Blutdruck 105), 66 mm (Blutdruck 93) und 62 mm (Blutdruck 103 mm) beobachtet. Andererseits sahen wir auch Fälle, wo trotz hohen Blutdruckes der Ureterendruck erheblich niedriger war: 40 mm bei einem Blutdruck von 110 und 33 mm bei einem Blutdruck von 106 mm.

Raschen Schwankungen des arteriellen Blutdruckes pflegt auch das Ureterenmanometer zu folgen. So sahen wir z. B. nach Injection von 0,02 g Coffeïn natr. benz. den Blutdruck von 105 mm rapide auf 50 mm sinken und gleichzeitig den Ureterendruck von 66 auf 36 mm herabgehen, dann hob sich der Blutdruck wieder auf 110 und das Manometer auf 60 mm.

Etwaige Contractionen des Ureters scheinen so gut wie gar keinen Einfluss auf den Stand des Manometers auszuüben. Ist das Maximum des Ureterendruckes erreicht, so ist der Ureter ausgeweitet, die Flüssigkeit im Nierenbecken und im Manometer steht in directem continuirlichem Zusammenhang[1]) und irgendwelche Schwankungen, welche auf Uretercontractionen zu beziehen wären, haben wir nicht beobachtet. Bei Kaninchen schwankt der Quecksilbermeniscus überhaupt kaum, es sind nur manchmal dem Pulse synchrone, ganz minimale Schwankungen zu sehen, bei Hunden sind solche jedoch deutlich ausgesprochen. Hier fallen sie ganz genau mit den Wellen des arteriellen Blutdruckes zusammen, sind also von diesem abhängig. Die pulsatorischen Druckänderungen in den Nierengefässen theilen sich demnach durch die trennenden Membranen dem Inhalt der Harncanälchen mit. Grössere Schwankungen des Ureterenmanometers treten auf, wenn das Thier sich wirft und Contractionen mit den Bauchmuskeln ausführt. Man muss natürlich bei derartigen Unterbrechungen abwarten, bis das Thier wieder ruhig wird und das Manometer den alten Stand eingenommen hat.

---

1) In einigen Versuchen wurde das Manometer mit einer Canüle verbunden, welche direct ins Nierenbecken eingeführt war. Ein Unterschied ergab sich hierbei nicht.

Schliesst man das Manometer an den Ureter an, so steigt das Quecksilber Anfangs rasch, später immer langsamer, bis es seinen höchsten Stand erreicht, über den es nicht hinausgeht. Diese Form der Anstiegscurve hängt nach Hermann's Untersuchungen davon ab, dass die Geschwindigkeit, mit der der Harn aus der Niere in den Ureter tritt, mit wachsendem Widerstand stark abnimmt. Der höchste Stand des Ureterenmanometers giebt den Punkt an, bei welchem dieser Abfluss des Harnes ganz sistirt wird.

Hier setzt nun die Controverse über die Bedeutung des Ureterendruckes ein. Ludwig nahm an, dass der höchste Stand des Ureterenmanometers den Druck angebe, welcher nöthig sei, um die weitere Filtration von Harn in den Glomerulis hintanzuhalten, also den Druck, der dem Glomerulusdruck das Gleichgewicht halte. Es sollte also bei dem höchsten Stande des Manometers gerade die Harnabsonderung aufhören und das Manometer somit den Secretionsdruck der Niere anzeigen. Hiergegen wandte Heidenhain ein, dass die Secretion im Glomerulus sehr wohl weiter gehen könne, auch wenn das Manometer unverändert auf seinem höchsten Punkte verharrt, wenn nur gleichzeitig eine Rückresorption von Harnflüssigkeit in den Tubulis stattfände. Nach Heidenhain giebt demnach der Ureterendruck nicht den Secretionsdruck der Niere an, sondern den Druck, bei dem sich Secretion und Resorption gerade das Gleichgewicht halten.

Zur Entscheidung dieser Frage können wir folgende, bei Anwendung von Diureticis gewonnene Beobachtungen heranziehen,

In mehreren Versuchen erreichte der Ureterendruck (nach Diureticis) eine gewisse Steigerung gegen die Norm, um dann wieder abzusinken. Nimmt man an, dass die Menge des in den Harncanälchen vorhandenen Harnes nicht abnimmt (Ludwig), so kann dieses Absinken nur bedingt sein durch gleichzeitiges Absinken des von aussen auf die Harncanälchen wirkenden Druckes, d. h. des Blutdruckes; gerade so, wie in einem mit einem Manometer verbundenen Gummiball der Druck sinkt, wenn man aufhört, den Ball mit der Hand zu comprimiren. Nimmt man dagegen mit Heidenhain eine Rückresorption in den Harncanälchen an, so kann das Absinken des Ureterendruckes auch noch durch ein zweites Moment, durch vermehrte Aufsaugung des Harnes (bezw. fortdauernde Aufsaugung bei abnehmender Absonderung) bedingt sein.

Ist also die Ludwig'sche Lehre richtig, so muss jedes Sinken des Ureterendruckes von einem Sinken des Blutdruckes begleitet sein. Besteht dagegen die Ansicht Heidenhain's zu Recht, so

muss der Ureterendruck auch bei gleichbleibendem, ja steigendem Blutdruck absinken können. In der That zeigte sich in unseren Diureseversuchen diese letztere Eventualität verwirklicht:

Versuch VI: Absinkende NaCl-Diurese. Kaninchen, 1830 g. 0,6 pro Kilo Chloralhydrat.

	Blutdruck	Ureterendruck
6 h. 23 m.	122 mm	62 mm
6 h. 34 m.	120 „	42 „
Differenz:	— 2 mm	— 20 mm

Versuch VIII: Steigende Coffeïndiurese. Kaninchen, 1820 g. 0,6 pro Kilogramm Chloralhydrat.

	Blutdruck	Ureterendruck
5 h. 22 m.	105 mm	66 mm
5 h. 36 m.	110 „	52 „
Differenz:	+ 5 mm	— 14 mm

Es ist also in Versuch VI der Ureterendruck bei gleichbleibendem Blutdruck um 1/3 seines Werthes gefallen, im Versuch VIII ist der Blutdruck sogar gestiegen, während der Ureterendruck sank. Diese Ergebnisse lassen einen anderen Schluss kaum zu, als dass der Ureterendruck nicht den Secretionsdruck der Niere angiebt, sondern nur den Druck, bei dem Secretion und Rückresorption sich genau das Gleichgewicht halten.

Diese Rückresorption aus den Harnwegen bei gehindertem Abfluss aus dem Ureter berechtigt uns jedoch durchaus nicht zu der Folgerung, dass eine solche Wiederaufsaugung auch unter normalen Bedingungen, bei offenem Abfluss des Harnes nach aussen, eine Rolle spiele. Wir haben es hier offenbar mit abnormen Verhältnissen zu thun und man sieht deutlich, dass die Niere während des Versuches allmählich wasserreicher, durchtränkter wird. Welchen Grad dieser pathologische Flüssigkeitsdurchtritt erreichen kann, davon kann man sich ein Bild machen, wenn man einem Thier nach Unterbindung der Ureteren längere Zeit physiologische Kochsalzlösung intravenös infundirt. Dann findet man nachher die Niere und den Ureter eingebettet in eine voluminöse, starre, glasige Sulze, aus der beim Ausscheiden reichlich Flüssigkeit abfliesst, ein enormes perirenales Oedem.[1])

Im Anschluss an C. Ludwig hat dagegen Starling in jüngster Zeit eine andere Auffassung des Ureterendruckes zu begründen ver-

1) Vgl. Magnus, Ueber die Entstehung der Hautödeme u. s. w. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. S. 274. 1899.

sucht. Ustimowitsch[1]) zeigte bekanntlich, dass bei einem arteriellen Blutdruck von 40—50 mm Hg die Harnsecretion aufhört. Unter günstigen Bedingungen sah Grützner noch bei einem Blutdruck von 30 mm den Harn fliessen. Stets aber war ein gewisses Minimum von Blutdruck, von „vis a tergo“ nöthig, damit die Niere Harn lieferte.

Starling[2]) hat nun versucht, diese Beobachtungen mit für seine Anschauungen zu verwenden, dass im Glomerulus ein Filtrationsprocess vor sich gehe. Er sieht im Ureterendruck ein Derivat des Blutdruckes in den Glomerulis der Niere und meint, dass er immer etwa um 40 mm unter dem Blutdruck bleibe; diese 40 mm Hg seien gleich dem osmotischen Drucke des Eiweisses. Werde nun Serum minus Eiweiss unter dem Glomerulusdruck a durch den Glomerulus filtrirt, so müsse der Druck in den Harncanälchen a—b betragen, wenn b der osmotische Druck des Eiweisses sei. Der Ureterendruck sei also gleich dem Blutdruck minus dem osmotischen Drucke des Eiweisses. Auf diese Weise erkläre es sich, dass der Ureterendruck immer um ca. 40 mm unter dem Blutdrucke bleibe und dass bei einem Blutdrucke von 30—40 mm die Secretion ganz versiegt.

Abgesehen davon, dass wir aus den oben angeführten Gründen im Ureterendruck nicht den Filtrationsdruck in den Glomerulis sehen dürfen, können unsere Versuche auch weiterhin noch zur Kritik dieser Anschauungen dienen. Es stellte sich nämlich heraus, dass die Differenz zwischen Blutdruck und Ureterendruck durchaus nicht immer dem Starling'schen Werthe entspricht:

Versuchs-Nr.	Zeit	Blutdruck	Ureterendruck	Differenz	Bemerkungen
IX	11 h. 12 m.	150	58	92	4′ nach 1 ccm pro Kg conc. NaCl-Lösung
XI	11 h. 39 m.	93	66	27	—

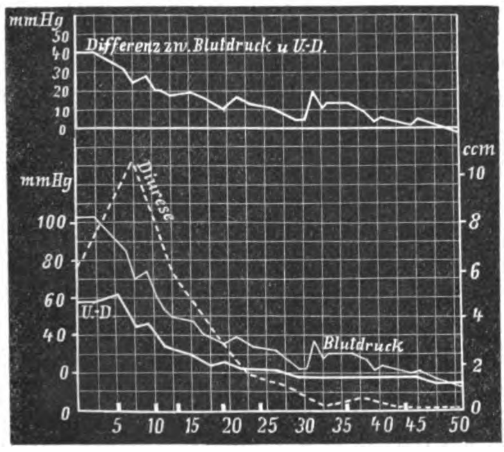
In Versuch IX bestand Kochsalzdiurese, demnach Blutverdünnung, und der osmotische Druck des Bluteiweisses hätte gesunken sein müssen: trotzdem eine Differenz von 92 mm. In Versuch XI handelt es sich um eine Normalsecretion: trotzdem nur eine Differenz von 27 mm. Auch hieraus ergiebt sich, dass die Beziehungen zwischen Blutdruck und Ureterendruck unmöglich so einfach sein können, wie dies Starling annimmt.

1) Ustimowitsch, Leipziger Arbeiten. 1870. S. 198.
2) Starling, Journ. of physiol. Vol. XXIV. S. 317. 1899.

Den interessantesten Aufschluss in dieser Frage gab uns ein Experiment, das in Curvenform ausführlich mitgetheilt werden soll. Wir wollten den Versuch machen, ob es nicht doch gelänge, den Ureterendruck über den Blutdruck zu steigern, und verfuhren zu dem Zwecke so, dass wir bei einem Kaninchen durch continuirliche intravenöse Infusion von warmer 0,9 procent. NaCl-Lösung starke Nierenthätigkeit einleiteten, während dieser starken Diurese aber zugleich den Blutdruck allmählich herabsetzten durch wiederholte intravenöse Einspritzung einer 4 procent. Chloralhydratlösung. Es

Versuch XII.

Kaninchen, 2450 g. Trachealcanüle. Künstliche Athmung von der 28. Minute an. Manometer links. Secretion rechts.



☐ Injection von 0,08 Chloralhydrat pro Kilogramm (4 Proc.).

ist uns nun allerdings nicht gelungen, den Carotidendruck unter den Ureterendruck sinken zu sehen, aber die Resultate waren auch ohnehin interessant genug.

Man sieht, wie in Folge der Chloralhydratgabe der Blutdruck allmählich von 103 mm sich senkt, um schliesslich bei 13 mm zu enden. Die Harnsecretion, welche Anfangs den Werth von über 10 ccm pro 5 Minuten und 1 Kilo Thier erreichte, sinkt ebenfalls continuirlich ab. Von der 17. Minute ab bleibt der Blutdruck dauernd unter 40 mm. Trotzdem wurden von dem $2^{1}/_{2}$ kg schweren Thiere nachher noch 18 ccm Harn geliefert. Von der 37. Minute bleibt der Blutdruck unter 30 mm, trotzdem erfolgt noch Bildung von 0,3 ccm Harn. Ja! als der arterielle Blutdruck zwischen 16 und 13 mm schwankte, tropfte noch deutlich ein neugebildeter Tropfen aus der

Ureterencanüle ab. Der Harn blieb während dieses Versuches eiweissfrei.

Während der Blutdruck continuirlich absinkt, geht auch der Ureterendruck allmählich herab, aber langsamer; er kommt also dem Blutdruck immer näher. Von der Höhe von 60 mm geht er auf 14 mm zum Schluss herab. Bei einem Ureterendruck von 25—18 mm ist noch kräftige Harnsecretion der anderen Niere vorhanden. Wie sich die Differenz zwischen Blutdruck und Ureterendruck ändert, ersieht man aus der obersten Curve. Diese Differenz ist Anfangs 40 mm, nimmt dann aber continuirlich ab, und von der 15. Minute ist sie dauernd geringer als 20 mm, ja gegen Schluss des Versuches nähert sie sich immer mehr dem Nullwerth. Bei einer mittleren Differenz von 6 mm Hg wird in 5 Minuten noch 0,3 ccm secernirt. Der vorletzte Tropfen fliesst, während Ureterendruck und Blutdruck nur noch 2 mm von einander entfernt sind. Ja, am Schluss ist der Blutdruck nur 13 mm, der Ureterendruck 14 mm.

Es zeigt sich also, dass unter gewissen Bedingungen die Harnsecretion auch bei sehr niedrigem Blutdruck noch fortdauern, ja dass bei 13—16 mm Carotidendruck noch sichere Harnbildung stattfinden kann. Und weiter ergiebt sich, dass es möglich ist, den Ureterendruck dem arteriellen Blutdruck sehr stark zu nähern, dass ihre Differenz nur noch 2 mm Hg beträgt und dass auch bei so geringem Abstand der Druckwerthe noch Harn producirt werden kann. Berücksichtigt man dabei, dass jedenfalls der Blutdruck in den Nierencapillaren unter dem Carotidendruck liegt, so kann man sagen, dass auch bei fortdauernder Harnsecretion Blutdruck und Ureterendruck annähernd gleiche Werthe erreichen können.

Der angeführte Versuch ist wohl ungemein geeignet, die ausschlaggebende Bedeutung der veränderten Blutzusammensetzung zu demonstriren, auf welche wir in diesen Mittheilungen immer wieder hinweisen müssen. Die Gegenwart der harnfähigen Stoffe zwingt die Niere zur Thätigkeit, obgleich der „Filtrationsdruck" in den Glomerulis auf ein Minimum herabgedrückt ist. Unser Versuch stellt in diesem Sinne einen extremen Fall der schon von Ustimowitsch beobachteten relativen Unabhängigkeit der Harnabsonderung vom Blutdruck dar. Die Beobachtung von Ustimowitsch, dass Kochsalz- und Harnstoffinjection auch nach Rückenmarksdurchschneidung noch Diurese hervorrufen kann, hat schon Ludwig zu einem Zusatz zur Druckhypothese gezwungen (a. a. O. S. 217), „dass die Wirksamkeit des Druckes in einer Abhängigkeit stehe von dem Gehalte des Blutes an harnfähigen Stoffen und zwar in der Art, dass eine

gegebene Differenz der Spannungen erst bei einem bestimmten Gehalte des Blutes an Harnbestandtheilen wirkungsfähig werden, bezw. um so mehr Harn liefern könne, je grösser die Anhäufung der Harnbestandtheile im Blute geworden sei". Nur suchte Ludwig den Grund dieser Abhängigkeit der Diurese von den harnfähigen Stoffen in einer passiven Veränderung der Durchgängigkeit der den Glomerulus umgebenden Häute durch die Vermehrung der Harnbestandtheile im Blute, oder in einer weiteren secundären Veränderung „des durch den Glomerulus abgesonderten Harnes auf seinem Wege durch die Harncanälchen", während Heidenhain in den harnfähigen Substanzen den Reiz zur specifischen Zellthätigkeit erblickt.

Da in unserem Falle die zur Verfügung stehende Druckdifferenz in den Glomerulis jedenfalls eine ganz minimale war und dennoch Harnabsonderung erfolgte, so tritt die Bedeutung der harnfähigen Stoffe gegenüber den Druckverhältnissen im Glomerulus auf das deutlichste hervor.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Differenz zwischen Blutdruck und Ureterendruck keine constante ist, dass Werthe über 90 mm Ureterendruck vorkommen, dass bei einem sehr niedrigen Werthe noch starke Harnsecretion stattfinden kann und dass es Fälle giebt, wo bei fast gleichem Blut- und Ureterendruck noch ein Abtropfen vom Urin stattfindet. Es kann demnach der osmotische Druck des Eiweisses im Sinne Starling's für die Differenz zwischen Blut- und Ureterendruck nicht verantwortlich gemacht werden.

Ueber die Frage, wie sich der Ureterendruck bei der Diurese ändert, geben nachstehende Versuche Aufschluss. Diese Versuchsreihe war unternommen in der Hoffnung, vielleicht irgendwelche charakteristischen Unterschiede zwischen Coffeïn- und Salzdiurese zu finden. Diese Erwartung hat sich aber nicht erfüllt.

Wartet man, bis sich das Manometer fest eingestellt hat und leitet dann Diurese ein, so beobachtet man am Ureterendruck folgendes:

a. Kochsalzdiurese.

In einer gewissen Zahl von Fällen steigt nach intravenöser Injection von starken (5, 10 und 35 procent.) NaCl-Lösungen der Ureterendruck rasch an und erreicht einen hohen Werth:

Versuch IV von 33,5 auf 52 mm Hg (2 ccm conc. NaCl).
" VI " 33 " 62 " " (0,5 ccm conc. NaCl), während der Blutdruck von 108 auf 122 mm steigt
Versuch III von 40 auf 60 mm Hg (38 ccm 5 procent. NaCl), während der Blutdruck von 110 auf 102 mm sinkt.

Diese Drucksteigerung geht sehr schnell vor sich, manchmal schiesst das Quecksilber geradezu in die Höhe, um dann seinen definitiven hohen Stand mit abnehmender Geschwindigkeit zu erreichen. Das Manometer bleibt dann einige Zeit auf der Höhe, um mit absinkender Diurese ebenfalls wieder langsam zu fallen (vgl. S. 250). Dabei kann die Diurese noch andauern, während der Ureterendruck schon zur Norm zurückgekehrt ist.

Während sich in den eben geschilderten Fällen der Ureterendruck rasch bei der Kochsalzdiurese von verhältnissmässig niederen Werthen zu grossen Höhen hob, beobachtet man in anderen Versuchen, trotzdem eine starke Kochsalzdiurese auftritt, kein Ansteigen des Ureterenmanometers. Dieses ist meist in den Fällen zu erwarten, in denen schon während der Normalsecretion ein hoher Ureterendruck beobachtet wurde.

Versuch XI. Kaninchen, 1850 g. 0,6 pro Kg Chloralhydrat.
Vor der NaCl-Injection:
Ureterendruck 58—62 mm. Harnmenge 0,5 ccm in 10 Minuten.
Nach Injection von 2 ccm conc. NaCl:
Ureterendruck 62—58 mm. Harnmenge 11,0 ccm in 10 Minuten.
(Dabei war die Canüle ganz frei, denn nach der Abnahme des Manometers erfolgte kräftiger Harnabfluss.)

Man kann also im Allgemeinen die Regel aufstellen, dass bei niederem Normaldruck durch die Diurese ein deutliches Ansteigen des Ureterendruckes bewirkt wird, während dieses bei hohem Normaldruck meist nicht zu erwarten ist.

b. Wasserdiurese.

Bei einem Hund von 11½ kg lief in ½ Stunde ca. 1 l 0,9proc. Kochsalzlösung ein. Dabei stieg die Harnabsonderung auf 50,0 ccm in 10 Minuten. Der Ureterendruck hob sich von 52 mm in 15 Minuten auf 76 mm und hielt sich bis zum Schluss des Einlaufes auf dieser Höhe. Dabei war der Blutdruck vor dem Einlauf 145 mm, am Schlusse 140 mm Hg.

c. Coffeïndiurese.

Für die Coffeïndiurese gilt im Allgemeinen das Gleiche, wie für die Kochsalzdiurese. In einer Reihe von Fällen gelingt es, eine deutliche Steigerung des Ureterendruckes zu erzielen:

Versuch V durch 0,04 Coff. natr. benz. von 55 auf 84 mm Hg
» X » 0,04 » » » » 47 auf 59 » » (Blutdruck von 120 auf 124 mm).

Der Verlauf ist dabei so, dass bei der Injection des Coffeïns

meist eine schnelle, aber kurzdauernde Blutdrucksenkung erfolgt, welche ein gleichzeitiges, kurzdauerndes Absinken des Ureterendruckes zur Folge hat, dass dann aber der Blutdruck alsbald zur Norm zurückgeht, während sich das Ureterenmanometer auf seinen höheren Werth einstellt. Mit dem Absinken der Diurese geht auch der Ureterendruck wieder zurück, ohne dass jedoch ein genauer Parallelismus zwischen beiden bestände.

In einer anderen Reihe von Fällen tritt deutliche Diurese, aber kein Ansteigen des Ureterendruckes ein:

Versuch VI. Kaninchen, 1830 g. 0,6 pro Kg Chloralhydrat.

Zeit	Ureterendruck	Blutdruck	Harnmenge in 10 Min.
6 h. 11 m.	33	106	6 h. 0—10 m.: 0,8
6 h. 12 m. 0,02 Coff. natr. benz			
6 h. 15 m.	34—32	108	6 h. 10—20 m.: 3,7

Zu erwähnen wäre noch der Fall, dass nach Coffeïngabe der Blutdruck sinkt, trotzdem aber das Manometer nicht mit fällt. Hier ist durch die Diurese wenigstens das Absinken des Ureterendruckes verhindert worden.

Versuch III. Kaninchen, 1900 g. 0,8 pro Kg Paraldehyd.

	Blutdruck	Ureterendruck
	110 mm	40 mm
Nach 0,05 Coff. natr. benz.	81 „	40 „

Es würde dieses in Parallele zu setzen sein mit dem oben geschilderten Versuch XII (s. o. S. 253), in welchem der Blutdruck durch Chloralhydrat herabgesetzt wurde, während durch Kochsalzwassereinlauf Diurese bedingt und das Herabgehen des Ureterendruckes verzögert wurde, so dass Blutdruck und Ureterendruck sich immer mehr näherten und schliesslich so gut wie zusammenfielen, während noch Harn abfloss.

Es ist ersichtlich, dass es durch Einleiten von Diurese gelingt, den Ureterendruck auf Werthe zu treiben, welche die in der Norm beobachteten nicht unbeträchtlich übersteigen. So war der höchste erreichte Werth bei Kaninchen 84 mm (Coffeïndiurese), beim Hund 76 mm (Einlauf von 0,9 Proc. NaCl). Starling hat (a. a. O.) nach Diuretin beim Hund einen Ureterendruck von 92—94 mm erzielt.

Zweitens sieht man, dass die Steigerung des Ureterendruckes wohl bei der Diurese eintreten kann, und sehr oft in hohem Grade eintritt, aber durchaus keine regelmässige Begleiterscheinung der Diurese ist. Es giebt hochgradige Diuresen ohne Steigerung des Ureterendruckes.

Was drittens die Abhängigkeit des Ureterendruckes vom Blutdruck betrifft, so wurde oben darauf hingewiesen, wie wechselnd die Differenz beider Grössen schon in der Norm sein kann. Diese Unregelmässigkeit wird bei der Diurese noch vermehrt. Steigt der Ureterendruck bei gleichbleibendem Blutdruck, so muss ihre Differenz natürlich abnehmen. Es ist dieses wohl das häufigste Vorkommniss. Doch sind uns auch Fälle vorgekommen, in welchen die Differenz zunahm. Also auch hier ist eine regelmässige Beziehung nicht vorhanden.

Es ist wohl kein Zweifel, dass, wenn in unseren Versuchen Steigerung des Ureterendruckes eintritt, diese durch die Diurese bedingt ist. Die Art der Abhängigkeit ist aber noch unklar. Der Umstand, dass die Steigerung des Ureterendruckes bei der Diurese keine regelmässige und gesetzmässig auftretende Erscheinung ist, deutet auf complicirtere Beziehungen. Jedenfalls ist sicher, dass sie unabhängig von Aenderungen des Blutdruckes auftritt. Auch hieraus geht wieder hervor, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass der Ureterendruck in so einfacher Weise vom Blutdruck abhängen soll, wie dies Ludwig und Starling annehmen. Es müssen vielmehr noch andere Momente mitsprechen, und von den vorliegenden Hypothesen ist die einzige, welche mit unseren Beobachtungen im Einklange steht, die Heidenhain's, welcher annimmt, dass bei dem Druck des Ureterenmanometers sich Harnausscheidung und -Aufsaugung das Gleichgewicht halten. Es ist danach der Stand des Ureterendruckes von zwei Variabeln abhängig. Daraus erklärt sich das verschiedene, scheinbar regellose Verhalten bei der Diurese.

Ob beim Zustandekommen des Ureterendruckes active Thätigkeit der secernirenden Elemente (Dreser) eine Rolle spielt, dafür geben unsere Versuche keine sicheren Beweise, wenn auch die Thatsache, dass Blutdruck und Ureterendruck fast vollständig einander genähert werden können, zu Gunsten dieser Annahme spricht.

XV.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Breslau.

Das Verhalten von Theobromin im Organismus des Menschen.

Von

Martin Krüger und **Julius Schmidt.**

Nachdem von Albanese[1]), Bondzyński und Gottlieb[2]) zuerst der wichtige Vorgang der Entmethylirung der methylirten Xanthine, Theobromin und Coffeïn, beim Menschen und bei Thieren ermittelt war, wurde die Art der Basen, welche nach Theobromingenuss auftreten, von M. Krüger und P. Schmidt[3]) genauer festgestellt. Bei Hunden sowohl wie bei Kaninchen entstehen aus Theobromin die beiden zu erwartenden Monomethylxanthine, das 7-Methylxanthin (Heteroxanthin) und das 3-Methylxanthin; nur sind die Mengenverhältnisse der Ausscheidungsproducte bei beiden Thieren verschieden. 100 g verfüttertes Theobromin liefern beim Kaninchen: 16,05 g unveränderte Base, 14,31 g 7-Methylxanthin und 0,91 g 3-Methylxanthin; beim Hunde: 51,35 g unverändertes Theobromin, 0,625 g 7-Methylxanthin und 2,895 g 3-Methylxanthin. Beim Kaninchen entsteht daher in grösserer Menge 7-Methylxanthin, beim Hunde 3-Methylxanthin.

Bei den von uns am Menschen angestellten Versuchen mit Theobromin handelte es sich vor Allem um die Auffindung des 3-Methylxanthins. Dass 7-Methylxanthin entstehen würde, war im Voraus zu erwarten, da Bondzyński und Gottlieb[4]) auch für den menschlichen Organismus die Entmethylirung des Theobromins bestätigt haben und 7-Methylxanthin seit langer Zeit als Bestandtheil der menschlichen Purinbasen bekannt ist. Anders beim 3-Methylxanthin!

---

1) Albanese, Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. XXXV. S. 449.

2) Bondzyński und Gottlieb, Ibidem Bd. XXXVI. S. 45.

3) M. Krüger und P. Schmidt, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. XXXII. S. 2677.

4) Bondzyński und Gottlieb, l. c. Bd. XXXVI. S. 52.

Letzteres ist bisher im Harn des Menschen nicht gefunden, selbst nicht im Laufe der von M. Krüger und G. Salomon[1]) mit 10000 l Harn angestellten Untersuchung. Entgangen konnte der Körper nicht sein, da die Basen, denen er auf Grund seiner Löslichkeitsverhältnisse beigemischt sein musste, noch besonders auf sein Vorhandensein geprüft wurden, jedoch mit negativem Erfolge. Daraus ist zu schliessen, dass entweder Theobromin beim Menschen nicht in 3-Methylxanthin übergeht, oder dass in den Krankenhäusern, welche die 10000 l Harn geliefert hatten, den Patienten theobrominhaltige Genussmittel nicht oder nur in so geringer Menge gereicht werden, dass sie auf die Zusammensetzung des Basengemisches keinen Einfluss ausüben können.

Nach unserem Versuche liefert auch der menschliche Organismus nach Theobromingenuss dieselben Körper, welche aus Hunde- und Kaninchenharn isolirt waren; Heteroxanthin entsteht jedoch in grösserer Menge. Aus 9,3 g Theobromin wurden erhalten: 1,513 g Heteroxanthin und 0,796 g 3-Methylxanthin; auf 100 g Theobromin umgerechnet ergeben sich 16,3 g Heteroxanthin und 8,56 g 3-Methylxanthin. Die thatsächlich ausgeschiedenen Mengen sind jedoch grösser, da der Harn nicht vollständig aufgefangen war. Ueber die quantitativen Ausscheidungsverhältnisse der Basen nach Theobromineingabe wird später berichtet werden. Auf eine Bestimmung des den Organismus unzersetzt passirenden Theobromins wurde verzichtet, da für uns nur die durch ammoniakalische Silberlösung oder Kupfersulfat plus Bisulfit fällbaren Basen von Interesse waren.

Experimenteller Theil.

Innerhalb 4 Tagen wurde von uns 9,3 g Theobromin genommen. Den gesammelten Harn verarbeiteten wir nach dem von Krüger und Schmidt (l. c.) angegebenen Verfahren. Aus dem Gemische der von Harnsäure befreiten Basen wurde das Heteroxanthin durch Behandeln mit 80 ccm 4 procent. Natronlauge und 24 stündiges Stehenlassen der Lösung als Natronsalz in einer Menge von 2,448 g erhalten, nachdem es vorher mit wenig Wasser, Alkohol und Aether ausgewaschen war. Die Analyse desselben ergab folgende Zahlen:

0,4091 g Substanz verloren bei 110° 0,1315 g H_2O und lieferten beim Abrauchen mit conc. H_2SO_4 0,1035 g Na_2SO_4.

0,1824 g Substanz verloren bei 110° 0,0582 g H_2O und verbrauchten nach Kjeldahl 26,40 ccm $^1/_{10}$ N-Säure.

---

1) M. Krüger und G. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXIV. S. 364 und Bd. XXVI. S. 350.

$C_6H_5N_4O_2 \cdot Na + 5H_2O$:

Ber.: $H_2O = 32,37$ Proc.; $Na = 8,27$ Proc.; $N = 20,14$ Proc.
Gef.: $H_2O = 32,14$ „ $Na = 8,19$ „ ; $N = 20,26$ „
$H_2O = 31,91$ „.

Die freie Base, durch schwaches Ansäuern der Lösung des Natriumsalzes mit Essigsäure erhalten, zeigte die mikroskopischen Rosetten des Heteroxanthins und gab in charakteristischer Weise die Salomon'sche Reaction.

Das Filtrat vom Heteroxanthin-Natrium wurde mit Kupfersulfat und Natriumbisulfit in der Siedehitze behandelt und der ausgewaschene Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt. In das bis etwa 200 ccm eingedampfte Filtrat wurde eine Lösung von 10 g Aetzbaryt eingetragen, und das Gemisch kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Hierbei entstand sofort das in glänzenden Blättchen krystallisirende Bariumsalz des 3-Methylxanthins, welches nach dem Erkalten abfiltrirt, mit barythaltigem Wasser ausgewaschen und mit Ammoncarbonat plus Ammoniak umgesetzt wurde. Die ammoniakalische Lösung hinterliess beim Eindampfen 0,796 g in glänzenden Prismen krystallisirendes 3-Methylxanthin.

0,1102 g verbrauchten nach Kjeldahl 26,57 ccm $^1/_{10}$ N-Säure.

$C_6C_6N_4O_2$: Ber.: $N = 33,73$ Proc.; gef.: $N = 33,75$ Proc.

Das Filtrat vom 3-Methylxanthin-Barium enthielt 0,51 g Basen, aus welchen noch 0,086 g Heteroxanthin-Natrium gewonnen werden konnte. Der Rest von ca. 0,46 g ist als die Menge der normal ausgeschiedenen Basen anzusehen.

XVI.

Ein Fall von Protozoen-(Coccidien?)Erkrankung des Darmes.

Von

Dr. Grunow,
Assistent der medicinischen Klinik zu Kiel.

(Mit Tafel I.)

In der Zeit vom 11. September 1899 bis 5. März 1900 befand sich in Behandlung der medicinischen Klinik ein 61 jähriger Arbeiter, der seinen Wohnort in Wik bei Kiel hatte. Seine Aufnahme erfolgte wegen Emphysema pulmonum, Bronchitis und Arteriosclerose. Zugleich litt er an periodisch auftretenden Durchfällen, an denen er bereits seit einiger Zeit (genau konnte er den Zeitpunkt des Auftretens derselben nicht angeben) laborirte. Die Durchfälle erfolgten 2—4 mal am Tage und waren gewöhnlich sehr massig; Schleim und Blut war nie beigemengt; Tenesmus nicht vorhanden; der Abgang der Stühle erfolgte rasch und mit reichlichen Gasen. Das Abdomen war zur Zeit der Durchfälle stark aufgetrieben. Alle Anzeichen sprachen für einen Dünndarmkatarrh, der nur zeitweilig auch zu einer vermehrten Peristaltik des Dickdarmes führte.

Am 17. December, an welchem Tage eine Periode von Durchfällen einsetzte, wurden bei mikroskopischer Untersuchung rundliche Gebilde im Stuhl gefunden, deren genauere Beschreibung ich später geben will. Patient erhielt innerlich Hefe 3×15 ccm, nach der die Stühle etwas consistenter wurden, auch der Indoxylgehalt des Urins zurückging, ohne dass jedoch die fremdartigen Körper in ihrer Massenhaftigkeit zurückgingen. Vom 10. Januar begann dann eine Periode der Verstopfung von einigen Tagen, auf die dann theils geformte, theils breiige Stühle folgten, letztere von etwas zäher Beschaffenheit. In diesen consistenten Stühlen waren die Körper gleichfalls nachweisbar, wenn auch in geringerer Menge. Dann folgten wieder einige Tage diarrhoische Entleerungen, wieder mit massenhafter Entleerung der Körper, und so ging es weiter. Am 18. Februar erhielt Patient versuchsweise Calomel, das aber bald wieder abgesetzt wurde, da Patient das Calomel nicht vertrug. In den Calomelstühlen waren die Körper in ungeheuren Massen constatirbar. Nach Aufhören der Calomelwirkung waren sie jedoch nicht vermindert gegen früher. Von einer weiteren Medication, vor Allem einer Behandlung mit Drasticis oder Klystieren wurde mit Rücksicht auf das Allgemeinbefinden und das Grundleiden Abstand genommen. Patient ging an Encephalomalacie und Gehirnödem zu Grunde. Die Körper waren in seinem Stuhl bis zu seinem Tode nachweisbar.

Nach dem Tode wurden aus den verschiedenen Höhen des Darmtractus Inhaltproben entnommen. Es fanden sich die Körper sowohl im Dünn- wie Dickdarm, in ersterem nur spärlich, in letzterem zahlreicher; am meisten im Coecum.

Die Obduction (Prof. Heller) ergab noch folgenden Befund des Darmtractus:

Magen klein, enthält wenig dünngelben Brei; Schleimhaut blass. Dünndarm theils sehr eng, theils weit. An letzterer Stelle sehr reichlich gelbwässerige Flüssigkeit enthaltend. Die Wand sehr dünn und mürbe. Die Schleimhaut mässig geröthet, im oberen Theile streckenweise ekchymosirt, besonders in den Peyer'schen Plaques. In ihnen einzelne Follikel ganz leicht geschwollen. Dickdarm meist eng, dickbreiigen Koth enthaltend. Die Schleimhaut blass grauroth. Pankreas anscheinend normal. Mesenterialdrüsen klein und blass. Leber gross; das Gewebe etwas schlaff, leicht trübe, deutliche Läppchentrübung.

Ich komme nun zur Beschreibung der „Körper". Dieselben zeigten meist eine zwischen 6 und 8 μ schwankende Grösse. Die grössten Formen waren 12—13 μ gross. Sie bestanden aus einem leicht grünlich schimmernden homogenen Innenkörper und einer zarten Hülle. Der Innenkörper war selten ganz rund, meist an einer oder mehreren Stellen abgeplattet (Fig. 1 Taf. I) oder gar ausgehöhlt (Fig. 2 Taf. I). In letzterem Falle wurde der Eindruck einer Mikropyle dadurch erweckt. Ein Kern war an den meisten Exemplaren bei einer Vergrösserung 1:480 nicht sichtbar, an einzelnen konnte er undeutlich als kleiner heller Fleck erkannt werden (Fig. 3 Taf. I), zuweilen waren auch 2 Kerne nachweisbar (Fig. 4 Taf. I). Bei Oelimmersion (1:700) gelang es häufiger, die Kerne zu erkennen. Es fand sich bei denselben oft eine ziemlich periphere Lage. Die bei Oelimmersion beobachteten hellen Flecke waren einige Male so winzig, dass ich an ihrer Kernnatur zweifelte. Ich beobachtete einige Male zwei diametral gegenüberliegende helle Punkte an der Peripherie, einmal auch vier (Fig. 5 und 6 Taf. I). Die Lage derselben erinnerte an auftretende Polkörper bei der Karyokinese. Der Innenkörper füllte meist die Hülle nicht vollständig aus; bei den runden Formen war er oft in gleichmässigem Abstande retrahirt. Bei den unregelmässigen Formen entstand naturgemäss an der Stelle der Abplattung oder Ausbuchtung eine grössere Lücke zwischen Innenkörper und Hülle.

Diese Lücke imponirte bei Betrachtung von oben als heller Fleck und konnte bei oberflächlicher Betrachtung zunächst auch als Kern angesprochen werden. Erst bei seitlicher Lagerung des Körpers wurde die Lücke deutlich. An dieselbe schloss sich häufig eine blasenartige Vorstülpung der Peripherie an, die ein auffallend starkes

Lichtbrechungsvermögen zeigte. Dieser Buckel war die Ursache, dass die Körper im fliessenden Präparat sich so einstellten, dass derselbe die seitliche Lagerung (Fig. 7 und 8 Taf. I) einnahm.

In, resp. an das helle Randgebiet erschienen in einigen Fällen kleine Körnchen, Bacterienleiter oder dergleichen angelagert. Wahrscheinlich waren sie nur von aussen angelagert und kamen zwischen Hülle und Innenkörper wegen des hellen Grundtons zur deutlichen Wahrnehmung. Es würde diese Anlagerung für die schleimige Beschaffenheit der Hülle sprechen (Fig. 9 Taf. I).

Formänderungen waren, trotzdem die Stühle gleich nach der Defäcation in einen Brutschrank von einer Temperatur von 37—40° gesetzt, und dann im feuchten Präparat im Wärmeschrank längere Zeit beobachtet wurden, nicht zu constatiren. Sie waren noch nach 2×24 Stunden gut erhalten, zerfielen aber dann allmählich.

Durch Zusatz von Jod-Jodkali-Lösung wurde die Hülle nicht verändert.

Zur Färbung wurden dünne Ausstreichpräparate vorher in Alkohol und Aether āā fixirt (ca. 2 Stunden). Die Färbung der Gebilde gelang im Allgemeinen schlecht.

Durch Methylenblau-Löffler wird die Hülle fast gar nicht, auch der Innenkörper nur schwach gefärbt. Am stärksten gefärbt wird der Kern, der analog dem Ergebniss bei der Untersuchung der ungefärbten Körper meist excentrisch liegt und schon bei schwacher Vergrösserung (1:400) zuweilen ganz deutlich war. Nicht ganz selten konnte man auch noch im frisch gefärbten Präparat bei Untersuchung im Wasser den Buckel der Peripherie mit seinem stärkeren Lichtbrechungsvermögen wahrnehmen. In älteren Präparaten sind diese Verhältnisse nicht mehr sichtbar.

Bei Betrachtung der Präparate mit Oelimmersion (1:700) sind die Kerne meist immer zu erkennen. In manchen Fällen zeigte sich auch dann, wenn bei schwächerer Vergrösserung nur ein Kern vorhanden zu sein schien, dass derselbe sich in zwei oder gar vier Theilproducte auflöst (Fig. 11 und 12 Taf. I). Einmal beobachtete ich vier helle ovale, paarweise liegende Körper. Ihre Nichtfärbbarkeit sprach gegen Kernnatur (Fig. 17 Taf. I).

Carbolfuchsin färbt die Körper intensiver; bei starker Färbung z. B. unter Aufkochen findet eine diffuse Färbung des Innenkörpers statt; es sind dann gewöhnlich Kerne nicht nachweisbar. Bei etwas schwächerer Färbung oder nachheriger Entfärbung mit verdünntem Alkohol treten meist die Kerne deutlich hervor. Der Innenkörper

erscheint dann häufig nur lückenhaft, netzartig gefärbt (Fig. 13—16, 17 und 18a und b Taf. I).

Bei der Färbung mit Hämatoxylin sind die Kerne nur bei Untersuchung mit der Oellinse und auch dann nur schwer wahrnehmbar (Fig. 19—21 Taf. I).

Es wurden nun bei der Obduction, die 5 Stunden post mortem erfolgte, aus verschiedenen Höhen des Darmcanals Darmstücke entnommen, in Formalin und Alkohol gehärtet, in Celloidin und Paraffin eingebettet.

Die Färbung der Schnitte mit der gewöhnlichen Doppelfärbung Hämatoxylin-Eosin ergab nun im Lumen des Darmes, dicht an der Schleimhautoberfläche vorwiegend des Dünndarmes, viel spärlicher im Dickdarm runde Körper, meist zu zweien gelagert (Fig. 22 Taf. I), deren Färbung mit Hämatoxylin die gleiche Intensität zeigte wie die der mit Hämatoxylin gefärbten Körper in den Stuhlpräparaten. Auch zeigten die Körper einen ebensolchen homogenen Inhalt, sowie die gleiche Grösse. Kerne waren allerdings in denselben nicht sicher zu erkennen, was wohl an der Technik der Schnittfärbung und der schon erwähnten geringen Tinctionsfähigkeit der Kerne durch Hämatoxylin lag. Ihre sonstigen übereinstimmenden Eigenschaften sprachen für ihre Identität. Dass dieselben in den Schnitten vorwiegend im Inneren des Dünndarmes gefunden wurden (gegenüber dem oben erwähnten Resultat der Untersuchung der Inhaltproben des Darmes), erklärt sich wohl daraus, dass an der unebenen, zottigen Schleimhautoberfläche des Dünndarmes die Stuhlreste leichter hängen bleiben wie an der mehr glatten Dickdarmoberfläche. Dass sie im Inhalt des oberen Dünndarmes nicht gefunden wurden, beruht wohl auf Zufälligkeiten; in den Darmschnitten waren sie noch im unteren Drittel des Duodenums nachweisbar.

In der Schleimhaut selbst waren sie jedoch mit dieser Methode nicht nachweisbar.

Ich wandte dann die Koch'sche Tuberkelbacillen-Methode ohne jede Modification an und fand nun in den Zotten und zwar in allen Tiefen derselben von der Mitte bis an die Epithelbekleidung heran, sowie auch dicht an der Schleimhautoberfläche rothe runde oder ovale Körper, welche bei starker Carbolfuchsinfärbung homogen erschienen, bei schwacher jedoch deutlich differenzirt waren, indem sie eine maschenförmige oder auch gekörnt erscheinende Structur und einen zuweilen in der Mitte, häufig jedoch auch excentrisch gelegenen Kern aufwiesen (Fig. 23 und 24).

Fast ausschliesslich war ihre Lage in der Spitze der Zotten

(Fig. 25 Taf. I); in der Tiefe derselben oder der übrigen Schleimhaut wurden sie nur ganz ausnahmsweise gefunden (Fig. 28 Taf. I).

Sehr häufig zeigten dieselben nun eine Lage, bei der ein Theil ihres Körpers in der Schleimhaut sich befand, während der andere in das Lumen des Darmes hineinragte; wenn es sich um eiförmige Formen handelte, so konnte eine Breitseite in die Schleimhaut eingelagert sein (Fig. 26 Taf. I) oder es konnte auch ein Pol in dieselbe eingebohrt sein, während der andere herausragte (Fig. 27).

Solcher Befund war aber nur an epithellosen Zotten zu constatiren; es war das besonders der Fall an den Zotten des mittleren und unteren Dünndarmes. Hier waren, abgesehen von dem ausgedehnten Epithelverlust, noch andere pathologische Veränderungen nachweisbar. Die Zotten waren meist stark hyperämisch und zeigten zum Theil Blutaustritte. Auch war eine diffuse starke Leukocyteninfiltration nachweisbar.

Im unteren Drittel des Duodenums (die oberen beiden Drittel sind nicht untersucht worden) war das Epithel gut erhalten; hier waren auch sonst nur geringe anatomische Veränderungen nachweisbar. Nachweisbar waren die Körper jedoch auch hier, wenn auch entschieden spärlicher. Hier waren nun nie Körper zwischen den Epithelzellen sichtbar, sondern stets unterhalb des Epithels, mit dem ganzen Körper in die Schleimhaut eingebettet. Auch die Epithelzellen erwiesen sich vollkommen frei.

Ihr Vorhandensein war im Allgemeinen spärlich. Man musste ein Präparat schon genau durchmustern, um sie aufzufinden. Immerhin waren aber doch fast in jedem Präparat einige Exemplare aufzufinden. Bemerkenswerth war auch ihre relativ häufige Lagerung zu zweien.

Ihre Grösse betrug 4,9—7,3 Breite, 7,3—9,8 Länge, wobei das Verhältniss von Breite: Länge 2:3, 2:4 oder 3:4 betrug. Auch kugelige Formen wurden gefunden, aber in der Minderzahl.

Die Bilder nun, welche die Koch'sche Färbungsmethode in den Darmschnitten lieferte, entsprachen nicht ganz den Carbolfuchsinpräparaten der Fäces, im Gegensatz zu der Identität der Hämatoxylinbilder in Darmschnitten und Fäcespräparaten, die ja auch im ersteren Falle sich auf die Körper im Darmlumen bezog.

Manche der in den Fäces nur schwach mit Carbolfuchsin gefärbten Körper zeigten eine gewisse Aehnlichkeit, so in ihrem etwas lückenhaft gefärbten, wabenartigen Innenkörper, jedoch keine absolute Identität. Vor allen fiel es auf, dass, während in den Darmschnitten regelmässig nur ein Kern gefunden wurde, der trotz seiner

häufig exentrischen Lage doch ein bestimmtes Verhältniss zu dem übrigen Gerüst zeigte (die Fäden schienen von dem Kern radienartig auszulaufen), in den Körpern der Fäces häufig zwei oder gar mehr Kerne vorhanden waren, die keinen deutlichen Zusammenhang mit einem Fadengerüst zeigten. Ferner fehlte in den Darmschnitten die farblose Randzone, sowie eine Schleimhülle. Die Grösse entsprach den kleineren Werthen der Fäceskörper; grössere Formen bis zu 12—15 μ wurden in der Schleimhaut selbst nicht gefunden.

Trotz dieser nicht absoluten Identität der Bilder wäre es aber doch wohl verfehlt, in ihnen ganz verschiedene Dinge zu sehen. Auf ihre Beziehungen zu einander komme ich später zurück.

Was sind das nun für Körper? Ihre Fremdartigkeit spricht für Parasiten, ihre einfache Körperform für Protozoen.

Vermuthet könnte nun weiter werden, dass es sich um ruhende Amöben handelt. Die Bilder der Fäcespräparate zeigen eine gewisse Aehnlichkeit mit ruhenden Amöben. Es fehlt aber die bei den Amöben doch stets deutliche Körnung des Protoplasmas (speciell des Entoplasmas), sowie die Differenzirung zwischen En- und Ektoplasma. Ferner wurden niemals bei den Parasiten Bewegungen, Vorstrecken von Pseudopodien und dergleichen beobachtet. Die Vermuthung liegt auch nahe, dass es Cysten von Amöben oder Infusorien sind, mit theilweise schleimiger Hülle. Immerhin ist es dann auffällig, dass keine bewegungsfähigen Individuen gefunden werden, oder man müsste annehmen, dass die jungen Individuen sich gleich einkapseln und nur in encystirtem Zustande zur Ausscheidung gelangen, während bei der Untersuchung des Darminhaltes nach dem Tode die nicht encystirten Formen bereits abgestorben waren.

Herr Professor Quincke betonte bei der Ansicht der Körper die Möglichkeit der Coccidiennatur der Parasiten.

Ich will an dieser Stelle kurz erwähnen, dass man unter Coccidien runde oder ovale Parasiten versteht, deren Cysten ausserhalb des Wirthes nach vorhergehender Befruchtung Sporen bilden, in deren Innerem Sichelkeime entstehen, die zur Weiterinfection dienen. Ausserdem ist ein anderer Modus der Entwickelung bei einzelnen Coccidien (zuerst von R. Pfeiffer) gefunden worden, nämlich die Bildung von Sichelkeimen auf ungeschlechtlichem Wege und ohne vorhergehendes Sporenstadium in den im Gewebe des Wirthes schmarotzenden Parasiten. In neuerer Zeit neigen sich die Zoologen der Ansicht zu, dass beide Entwickelungsvorgänge bei derselben Coccidienart vor sich gehen können (R. Pfeiffer) und Siedlecki und Schaudinn haben sogar die Ansicht ausgesprochen, dass beide durch einen ge-

setzmässigen Generationswechsel miteinander zusammenhängen. Die Entwickelung der Keime zu Coccidien geht meist in Epithelzellen vor sich, doch nicht ausschliesslich.

Die drei bekanntesten Vertreter der Coccidien, die auch in der menschlichen Pathologie eine gewisse, wenn auch seltene Rolle spielen, sind das Coccidiun oviforme, das in den Gallengangsepithelien des Kaninchens schmarotzt und zu den bekannten Coccidienknoten in der Leber führt, dann das Coccidiun perforans und schliesslich das Coccidien bigeminum.

Nach den Beschreibungen der Zoologen scheinen mir nun in der That gewisse Eigenthümlichkeiten der im Stuhl gefundenen Körper für Coccidien zu sprechen. So beschrieben Siedlecki und Schaudinn die von ihnen so benannten Makrogameten, das sind die weiblichen Entwickelungsformen der Coccidien, folgendermaassen: „Die Oberfläche derselben zeigt eine kleine Hervorwölbung, welche aus hyalinem Protoplasma besteht. Wahrscheinlich stellt diese Hervorwölbung einen sogenannten Empfängnisshügel dar, durch welchen die sogenannten Mikrogameten, die männlichen Fortpflanzungskörper eindringen". In der That zeigten ja viele, in manchen Stühlen fast alle Parasiten eine stark lichtbrechende, blasenartige Hervorstülpung. Die weitere Schilderung der Autoren lautet: „Das hyaline Plasma des kleinen Empfängnisshügels setzt sich in das Innere des Makrogameten bis zum Kern fort; bei der Ansicht von oben erscheint es als heller Fleck, im optischen Längsschnitt von der Seite erscheint es als helle Einstülpung, die man als Mikropyle ansehen könnte." Eine ähnliche Beobachtung machte ich an jenen Körpern, bei denen im fliessenden Präparat zuweilen in der Mitte ein heller Fleck erschien, der bei der Umdrehung sich als calottenförmige Ausbuchtung des Innenkörpers darstellte.

Bei der Befruchtung dieser Makrogameten durch die männlichen Fortpflanzungskeime, die sogenannten Mikrogameten (Schaudinn und Siedlecki) findet nun innerhalb des Makrogameten eine Verschmelzung beider Kerne statt. Aehnlich könnten einzelne Bilder der Stuhlpräparate gedeutet werden; allerdings spricht auch ebenso viel für Theilungsvorgänge, zumal ja zuweilen mehr als zwei kernartige Gebilde im Inneren gefunden wurden.

Nach der weiteren Schilderung (Siedlecki und Schaudinn) der Ausbildung der befruchteten Makrogameten zu Sporocysten bildet sich zuerst eine feine doppelte Contur, die sich an der Oberfläche allmählich abhebt und den Eindruck einer zarten Gallerthülle erweckt.

Bei einzelnen grösseren Formen im Stuhl gewann ich in der That den Eindruck einer Schleimhülle. Eine doppelte Contur habe ich allerdings nicht gefunden. Die weitere Schilderung der Autoren, welche sich auf die Abscheidung einer stark lichtbrechenden Membran, die dann zur Bildung von Dauercysten führt, bezieht, würde nicht mehr stimmen, da stark lichtbrechende Membranen nicht beobachtet wurden.

Immerhin sind einige übereinstimmende Punkte vorhanden, welche den Vergleich der Parasiten mit Coccidien zulässig erscheinen lassen.

Wenn dieselben als Coccidien anzusprechen wären, so würde es sich vielleicht nicht um Cysten, sondern um Makrogameten handeln, die zum Theil schon befruchtet sind und sich in der Entwickelung zu Dauercysten befinden — eine Vermuthung, die allerdings etwas gewagt ist. Es wäre dann nämlich dieser Modus der Ausscheidung ein etwas früher, indem nach Erfahrungen an Thieren angenommen wird, dass erst nach Ausbildung der Dauercysten die Ausscheidung aus dem Darm erfolgt. Jedenfalls aber stellen die Parasiten verschiedene Entwickelungsstadien dar, was schon aus der verschiedenen Anzahl der Kerne und der verschiedenen Lagerung derselben erhellt. Der Mangel von Sporen würde sich bei Annahme von Coccidien aus der obigen Mittheilung erklären lassen, dass die Bildung von Sporen erst nach der Kapselbildung und gewöhnlich ausserhalb des Wirthes stattfindet. Bilder wie die Fig. 17 deuten vielleicht auf die erste Anlage von Sporen hin.

Es wäre nun für die Entscheidung der Coccidiennatur der Parasiten von Bedeutung gewesen, wenn es möglich gewesen wäre, in der Darmschleimhaut entweder freie Sichelkeime oder an den ausgebildeten Parasiten Entwickelungsformen zu finden, in denen eine Anlage von Sichelkeimen nachweisbar war. Solche sind ja, wie oben erwähnt, bei einzelnen Coccidienarten, besonders wohl den epithelschmarotzenden Coccidien nachgewiesen und als die Ursache der fortdauernden Selbstinfection des Organismus aufgefasst worden. Nach den obigen Mittheilungen haben sich jedoch die Epithelzellen des Darmes ganz frei erwiesen, und die in den Zotten gefundenen Körper zeigten alle bei etwas variirender äusserer Form, die zwischen Ei- und Kugelform schwankte, doch ein ganz gleiches inneres Gefüge, das keine verschiedenen Entwickelungsstadien, keine Anlage von Keimen oder dergleichen aufwies. Die Vermuthung, dass vielleicht in anderen nicht untersuchten Dünndarmtheilen solche existiren könnten, ist bei der grossen Zahl der angefertigten Darmschnitte aus den verschiedensten Gegenden des Dünndarmes kaum zulässig.

Bemerkenswerth ist nun aber weiterhin eine auffällige Uebereinstimmung der Schleimhautparasiten mit den in Lehrbüchern angegebenen, dem Coccidium bigeminum eigenthümlichen Merkmalen, soweit sich dieselbe nach den mir zugänglichen nur kurzen Mittheilungen über dasselbe überhaupt hat übersehen lassen können.

So giebt Schneidemühl in seinem Lehrbuch (98) an, dass dieselben meist paarweise anzutreffen und nicht in den Epithelzellen, sondern unter denselben im Gewebe der Zotten angesiedelt sind. Ihre Grösse wird bis zu 8—16 μ lang, 7—9 μ breit angegeben, Maasse, die allerdings über die der Schleimhautparasiten etwas hinausgehen, mit der Grösse der in den Stühlen gefundenen Parasiten jedoch ungefähr übereinstimmen. Gefunden sind dieselben bei verschiedenen Säugethieren (Hund, Katze, Schaf), sehr selten beim Menschen.

Referirt ist in Schneidemühl ein Fall von Kjellberg, der in Virchow's Archiv Bd. XVIII erwähnt ist. Eine genauere Beschreibung fehlt hierselbst; doch wird als Characteristicum derselben auch hier ihr paarweises Vorkommen, sowie ihr Sitz gegen die Spitze der Zotten angegeben. Allerdings kann aus einzelnen Identitätspunkten noch nicht mit Nothwendigkeit eine Identität der Parasiten selbst erschlossen werden — zumal bei der Aehnlichkeit so vieler Protozoenformen, namentlich in encystirtem Zustande. Es ist ja auch möglich, dass andere Parasiten eine ähnliche Lagerung in den Zotten einnehmen wie das Coccidium bigeminum.

Herr Professor Brandt, welcher die Güte hatte, sich die Präparate anzusehen, überzeugte sich von dem Sitz der Parasiten in dem Zottengewebe, konnte aber auch nur vermuthungsweise der Annahme von Coccidien beipflichten.

Ueber das Vorkommen von Coccidien in den menschlichen Excrementen ist noch weniges bekannt. Vielleicht gehören nach Braun (Die thierischen Parasiten des Menschen, Handbuch für Studirende und Aerzte. Würzburg 1898) von Raillet und Luret beschriebene Coccidien, die 15 μ lang, 10 μ breit waren, hierher, vielleicht auch hyaline, ovale Gebilde, die von Herrn Professor Quincke in dem Stuhlgang eines an habituellen Durchfällen leidenden Postschaffners aus Lindaburg beobachtet worden (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 45 und 46).

Von Abel ist neuerdings zur Contrastfärbung der Coccidien die Koch'sche Tuberkelbacillenmethode empfohlen worden. Erst nach letzterer — auf Grund dieser Angabe — gelang es mir, die Para-

siten in der Schleimhaut aufzufinden; vielleicht mit ein Moment, das für die Coccidiennatur derselben ins Gewicht fällt.

Handelt es sich aber in beiden Fällen, bei den Fäcesparasiten wie den Schleimhautparasiten um Coccidien, so stellen erstere wahrscheinlich weitere Entwickelungsstadien (Makrogameten?) der letzteren dar.

Es wäre dann anzunehmen, dass die Schleimhautparasiten in das Lumen des Darmtractus fallen und hier ihre Weiterentwickelung nehmen. Dafür sprechen die Gleichartigkeit der Formen in der Schleimhaut im Gegensatz zu den Fäcesparasiten, ferner die Entwickelung grösserer Formen bei letzteren. Schliesslich gewann man auch den Eindruck, als wenn die Parasiten von innen nach aussen wandern und das Epithel zur Abstossung bringen. Der umgekehrte Weg ist deswegen unwahrscheinlich, weil die Parasiten unterhalb einer intacten Epithellage gefunden wurden.

Zur Feststellung eventueller Uebertragbarkeit und Pathogenität wurden auch Impfversuche angestellt; 2 Katzen wurde der mit erwärmter physiologischer Kochsalzlösung versetzte Stuhl per Rectum, einer dritten in eine vorgezogene Dünndarmschlinge injicirt, in allen 3 Fällen mit negativem Erfolg.

Wenn es sich um Coccidienstuhl handelte, war auch eine Uebertragbarkeit nicht anzunehmen, da sporenhaltige Cysten fehlten.

Rivolta hatte Verimpfungen einmal mit sporenhaltigen, ein anderes Mal mit nicht sporenhaltigen Coccidien vorgenommen, in ersterem Falle mit positivem, in letzterem stets mit negativem Resultat.

Die Frage der Pathogenität der Parasiten ist infolgedessen nicht entschieden. Wahrscheinlich ist dieselbe aber doch, einmal deswegen, weil die Wand des erkrankten Dünndarms die Parasiten enthält, die anatomisch normale des Dickdarms aber nicht, andererseits weil sie mit dem Epithelverlust zusammenzuhängen scheinen.

Zum Schluss recapitulire ich die Folgerungen aus den Ergebnissen der Untersuchung in folgenden Sätzen:

1. Die in den Fäces und in der Schleimhaut gefundenen Parasiten sind in der Form zwar verschieden, in ihrer parasitären Natur jedoch identisch. Wahrscheinlich stellen jene weitere Entwickelungsstadien dieser dar.

2. Nach den Schilderungen zoologischer Lehrbücher und Abhandlungen scheinen einzelne Merkmale für die Coccidiennatur der Parasiten zu sprechen. Bei Annahme letzterer handelt es sich wohl um Coccidium bigeminum.

3. Ihre Pathogenität ist nicht erwiesen, jedoch wahrscheinlich, weil ihrer Verbreitung im Darmtractus pathologisch-anatomische Veränderungen der Darmschleimhaut entsprechen und der Epithelverlust der Darmzotten von ihrem Vorhandensein beeinflusst, resp. hervorgerufen wird.

Ich erwähne noch, dass ich Darmschnitte aus anderen Leichen mit derselben Methode und derselben Farblösung färbte und die geschilderten Körper nicht fand.

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Versuche zur Deutung der temperaturerniedrigenden Wirkung krampferregender Gifte.

In Gemeinschaft mit Dr. H. Damm uud Dr. J. Starke mitgetheilt von

Erich Harnack.

(Mit 3 Abbildungen.)

Erster Theil.

Die Santoninpräparate.

Die von mir gemeinsam mit meinen Schülern Herm. Meyer[1]), Hochheim[2]), Zutz[3]) und Schwegmann[4]) ausgeführten Untersuchungen haben zu dem sicheren Ergebnisse geführt, dass zahlreiche Krampfgifte, besonders die der Santoningruppe und der Pikrotoxingruppe, aber selbst die der Strychningruppe, die Körpertemperatur von Pflanzenfressern wie von Katzen zu erniedrigen vermögen, während beim Hunde die gleiche Wirkung zwar nicht ganz fehlt, sich aber doch weit schwieriger feststellen lässt. Dass eine entsprechende Wirkung auch beim Menschen vorhanden ist, kann keinem Zweifel mehr unterliegen.

Diese Wirkung der bezeichneten Gifte ist, was von vornherein wohl beachtet werden muss, von ihrer krampferzeugenden Wirkung völlig unabhängig; denn sie lässt sich oft schon durch Dosen erzeugen, die noch nicht krampferregend bei den Thieren wirken, und sie tritt noch viel auffallender ein, wenn dem Eintritt der Krämpfe von vornherein durch eine tiefe Narkose (Chloroform, Aether, Chloral, Amylenhydrat) vorgebeugt wird. In diesem Falle combinirt sich die temperaturerniedrigende Wirkung des Krampfgiftes mit der des Anästhe-

---

1) Harnack und Herm. Meyer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIV. Heft 3/4.

2) Harnack und Hochheim, ebenda Bd. XXV. Heft 1/2.

3) Harnack und Zutz, Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 397.

4) Harnack und Schwegmann, ebenda Bd. XL. S. 151.

ticums, und man erhält derartig subnormale Temperaturen, wie man sie am lebenden Warmblüter höchst selten zu beobachten Gelegenheit findet.

Diese Thatsachen standen fest, für eine Erklärung fehlte es aber noch an der erforderlichen experimentellen Grundlage. Antagonistische Versuche, bei denen mit dem temperatursteigernden Cocaïn einerseits die Krampfgifte, andererseits die Anästhetica combinirt wurden, erwiesen, dass die letzteren wirkliche Antagonisten für die temperatursteigernde Wirkung des Cocaïns bilden, die ersteren dagegen nicht. Damit war dargethan, was freilich a priori schon als wahrscheinlich erschien, dass die Erniedrigung der Körpertemperatur durch Krampfgifte auf anderem Wege zu Stande kommen müsse, als durch die gehirnlähmenden Anästhetica.

Indess blieb zur Erklärung der bezüglichen Wirkung der Krampfgifte immer noch für verschiedene hypothetische Vorstellungen Raum. Vergegenwärtigt man sich die Möglichkeiten, die bei der Herabsetzung der im Rectum gemessenen Körpertemperatur massgebend sein können, so ist zunächst der Gedanke, dass es sich nur um eine örtliche Temperaturerniedrigung auf der Rectalschleimhaut handle, von vornherein zurückzuweisen. Die Erniedrigung der Körpertemperatur ist ohne Zweifel Folge einer Störung im Wärmehaushalt des Körpers und kann dann bedingt sein durch eine Steigerung der Wärmeabgabe oder durch eine Verminderung der Wärmebildung oder endlich durch beide Vorgänge zugleich. Durch directe Versuche nach diesen Richtungen hin war ein bestimmtes Ergebniss voraussichtlich zu erwarten.

Ich war Anfangs geneigt, zur Deutung der temperaturerniedrigenden Wirkung der Krampfgifte eine Hemmung der Wärmebildung als wahrscheinlich anzunehmen, aber ich theilte damals noch das Vorurtheil, dass jene Gifte, die ja durch Erregung des vasomotorischen Centrums gefässcontrahirend und blutdrucksteigernd wirken [1]), die Wärmeabgabe eher verringern als steigern müssten. Unsere Versuche mit den Santoninpräparaten sollten uns sehr bald eines anderen belehren und jenes Vorurtheil gänzlich zerstören.

Das habe ich bereits in einer kurzen vorläufigen Mittheilung [2]) erklärt, in der ich zugleich auf die inzwischen erschienene Publication

---

1) Für die Gifte aus der Strychnin- und Pikrotoxingruppe ist diese Wirkung über allen Zweifel erhaben und bekanntlich sehr hochgradig; bei der Santoninwirkung fehlt die Blutdrucksteigerung zwar nicht ganz, tritt aber doch in weit geringerem Grade hervor.

2) Harnack, Centralblatt für Physiologie 1899. Nr. 19.

von Kionka[1]) Bezug nahm. Kionka hat auf Grund meiner oben genannten Arbeiten die Aenderungen der Eigenwärme während der Strychninvergiftung zum Gegenstand eines genaueren Studiums gemacht und ist durch calorimetrische Versuche zu dem Resultat gelangt, dass die Temperaturerniedrigung, soweit sie bei der Strychninwirkung eintritt, auf einer Steigerung der Wärmeabgabe beruht. Indess bin ich doch der Ansicht, dass auch die Fähigkeit zur Wärmeregulirung, d. h. zur Aufrechterhaltung des richtigen Gleichgewichts zwischen Wärmeproduction und -abgabe, eine Störung erfahren haben muss.

Zwischen Kionka's Versuchen und den meinigen besteht übrigens ein wesentlicher Unterschied insofern, als seine Versuchsthiere allesammt Krämpfe bekamen, er also eigentlich das Verhalten der Wärmeabgabe bei Krampfzuständen untersucht hat. Das ist eben bei Santoninversuchen wesentlich anders, wo Temperaturerniedrigung erfolgt, ohne dass es zu Krämpfen zu kommen braucht. Bei Strychninversuchen ist das jedenfalls viel schwerer zu erreichen, und überhaupt ist das Strychnin kein sehr energisch temperaturerniedrigendes Krampfgift, es sei denn, dass man den Krämpfen durch die Narkose vorbeugt. Es empfiehlt sich daher nicht sehr, die Untersuchung gerade mit dem Strychnin zu beginnen.

Kionka unterscheidet bei der Strychninwirkung an Kaninchen zwei Stadien: in dem ersten ist die Temperatur in Folge von Krämpfen erhöht, in dem zweiten sinkt sie trotz fortdauernder Krämpfe ab und unter die Norm. In beiden Stadien ist nach ihm sowohl die Wärmeabgabe wie die Wärmeproduction über die Norm erhöht, aber in dem ersten Stadium überwiegt die Grösse der ersteren, in dem zweiten die der letzteren. Es braucht indess nach meinen Beobachtungen dieses erste Stadium (der Temperaturerhöhung) auch bei der Strychninwirkung nicht immer vorhanden zu sein. Bei Meerschweinchen habe ich wiederholt beobachtet, dass trotz der Krämpfe die Temperatur sofort und bedeutend absank. Ueberhaupt, je kleiner das Thier, um so weniger leicht tritt Temperatursteigerung ein. Ich behalte mir vor, in einer späteren Mittheilung auf Kionka's in Betreff des Strychnins gewonnene Resultate eingehender zurückzukommen.[2])

1) Kionka, Archiv. internat. de Pharmacodynamie T. V. 1898. S. 111.

2) Uebrigens haben Wertheimer und Delezenne (C. R. Soc. de Biologie. 1894. S. 633) beobachtet, dass das Strychnin beim curarisirten Hunde die peripheren Gefässe stark erweiterte, die inneren verengerte und dadurch die innere Temperatur herabsetzte, die zwischen den Zehen gemessene steigerte. Ich bin auf

Zu unseren Versuchen mit den Santoninpräparaten benutzten wir die Natriumsalze der Santoninsäure und Santonsäure, beides Gifte, die sowohl heftige Krämpfe als auch starke Temperatursenkungen zur Folge haben. Bei einer ersten Versuchsreihe suchten wir festzustellen, wie sich die Körpertemperatur des mit der gleichen Giftdosis vergifteten Thieres in einer umgebenden Lufttemperatur von ca. 15° C. und in einer solchen von etwa 26—27° C. zu einander verhält. Mit anderen Worten, wir prüften, ob bei erhöhter Lufttemperatur, und zwar einer solchen, wie sie unter natürlichen Verhältnissen noch vorkommen kann, wo also eine wesentliche Störung der Wärmeregulation durch die erhöhte Aussentemperatur nicht angenommen, aber naturgemäss weniger Wärme nach aussen abgegeben werden kann, die Körpertemperatur unter Einwirkung des Giftes in gleicher Weise und in gleichem Maasse sinkt, wie in der kühleren Umgebung.

Die Anordnung dieser Versuche war die folgende: Zunächst wurde das Thier in einem Zimmer, dessen Luftwärme ca. 15° C. betrug, vergiftet und die Temperatur im Rectum alle 10 Minuten gemessen. Die Thiere waren nicht fixirt, nur zur Messung wurden sie mit der Hand festgehalten. Das Thermometer wurde stets 7,5 cm tief ins Rectum eingeführt und nach 3 Minuten abgelesen. Die Beibringung des Giftes geschah subcutan in wässeriger Lösung und wurde erst vorgenommen, nachdem durch wiederholte Messungen eine constante Rectaltemperatur nachgewiesen war. So wurde zunächst festgestellt, um wieviel die Rectaltemperatur bei gegebener Giftdosis und Luftwärme zu sinken vermag. Hatte sich das Versuchsthier wieder erholt, so wurde es am folgenden oder dritten Tage wiederum mit der gleichen Dosis vergiftet und, sobald die Temperatur im Rectum etwa halb soviel gesunken war, als nach dem ersten Versuch zu erwarten stand, in einen Thermostaten gebracht, dessen Innentemperatur längere Zeit auf 26—27° C. constant erhalten wurde. Zur Messung wurde das dem Thermostaten entnommene Thier in eine leichte Decke geschlagen, da der Luftraum etwa um 10° C. kühler war. Die Versuche wurden abgebrochen, sobald die Anfangstemperatur im Rectum wieder erreicht war.

Der benutzte Thermostat ist ein doppelwandiger, aussenseits ganz mit Filzplatten belegter, grosser Blechkasten (äussere Maasse: 88 : 66 : 68 cm), der auf vier eisernen Füssen ruht. Zwischen den

---

diese Arbeit erst vor Kurzem aufmerksam geworden (conf. Centralblatt f. Physiologie. 1894. S. 837).

Wandungen befindet sich Wasser, das durch einen unter dem Boden befindlichen vierstrahligen Brenner erwärmt wird, während der Gasstrom durch einen Reichert'schen Thermoregulator beeinflusst wird. Der Deckel wird durch zwei Glasfenster gebildet, die ebenfalls mit Filzplatten belegt sind, nach deren Wegnahme eine genaue Beobachtung des Thieres möglich ist. Durch eine Oeffnung des Deckels ragt ein in Kork befestigtes Thermometer in das Innere und misst die Luftwärme. Der Boden ist mit einer Holzplatte belegt, um die Wärmeabgabe durch Leitung möglichst auszuschliessen.

Für eine zweite Versuchsreihe liess ich mir nach eigener Idee zwei sogenannte Calorimeter herstellen, die zwar einfach aus Eisenblech gebaut sind, aber doch für unsere Zwecke recht brauchbare Resultate ergeben. Für diese Apparate ist streng genommen die Bezeichnung „Calorimeter“ nicht berechtigt; denn sie messen eigentlich keine Calorien [1]), sondern gestatten nur die Höhe der Wärmeabgabe von Seiten des Versuchsthieres aus absoluten, aber sehr genauen Temperaturdifferenzen zu vergleichen. Für pharmakologische Zwecke kommt es aber nicht, wie bei physiologischen Untersuchungen, darauf an, absolute Werthe festzustellen, sondern die Verhältnisse beim normalen und beim vergifteten Thiere ceteris paribus zu vergleichen. Die Aufgabe besteht also darin, für ein und dasselbe Thier im normalen und im vergifteten Zustande ganz gleiche Versuchsbedingungen herzustellen. Schwierigkeiten erwachsen für den pharmakologischen Versuch im Gegensatz zum physiologischen dadurch, dass die Beobachtungszeit am vergifteten Thier eventuell eine beschränkte sein kann und dass natürlich für das normale wie für das vergiftete Thier genau die gleiche Beobachtungsdauer gewählt werden muss. Wir haben daher immer nur genau eine Stunde beobachtet; starb das vergiftete Thier, was selten vorkam, vor Ablauf der Stunde im Calorimeter, so war der Versuch natürlich theilweise unbrauchbar.

Das grössere Calorimeter (äussere Maasse: 86 : 50 : 50, Innenraum: 81 : 40 : 40) ist ein länglicher, aus drei in einander gesteckten, überall gleichweit von einander entfernten Blechkästen be-

---

1) Eine Berechnung auf absolute Calorienwerthe ist zwar durch den Apparat annähernd ermöglicht, da sein Gewicht an Eisenblech und die specifische Wärme des letzteren bekannt sind. Bei der Berechnung wird aber vorausgesetzt, dass die sämmtlichen Eisentheile um ebensoviel erwärmt worden sind, wie die Thermometer, was thatsächlich nicht zutrifft, und ausserdem ist die durch die Luftcirculation fortgeführte und die, freilich geringe, von Seiten des Apparates an die Aussenluft abgegebene Wärmemenge ausser Acht gelassen.



stehender Kasten, der an einer Schmalseite offen, durch ein in übergreifenden Blechrahmen gefasstes quadratisches Doppelfenster annähernd luftdicht geschlossen werden kann. Dieser mit Filzdichtung versehene Glasdeckel wird mittels zweier an ihm angebrachter Handhaben einfach vorgesetzt, fest angedrückt und durch vier an der vorderen Schmalwand des Kastens angebrachte Drehwirbel geschlossen. Somit ist der Innenraum des Apparates allerseits umgeben von zwei durch eine Scheidewand völlig von einander getrennten Lufträumen, von denen der äussere noch mit lockerem Werg ausgefüllt ist, und nur die vordere Schmalseite wird durch einen einzigen von 2 Glasscheiben begrenzten Luftraum geschlossen. Auf diese Weise ist das Innere auch genügend belichtet, um das Thier genau beobachten zu können. Durchbrochen werden die Wandungen an beiden Längsseiten durch die Ausgangsöffnungen von je zwei vollkommen gegen ihre Umgebung abgeschlossenen weiten Luftröhren, die auf der einen Seite innen unten, auf der anderen innen oben münden. Ihre Lage innerhalb des den Innenraum umgebenden Luftraums wird durch Fig. 3 verdeutlicht. Die äusseren Mündungen dieser Röhren sind durch seitlich gelochte Stopfkapseln schliessbar und können daher ganz oder theilweise geöffnet werden. Ferner findet sich auf der oberen Horizontalfläche des Kastens noch rechts vorn und links hinten je eine Oeffnung, die sich in ein aus Drahtgeflecht bestehendes Schutzrohr fortsetzt, das senkrecht in den Luftraum der Wandungen hinabführt und zur Aufnahme je eines Beckmann'schen metastatischen Thermometers dient, das in der ganzen Länge der Scalen nur 6° C. umfasst, deren jeder aber in $^{1}/_{100}$° getheilt ist. Die Kugel des Thermometers befindet sich also nicht in dem Raume, in dem das Versuchsthier sich aufhält.

Der zweite für kleinere Thiere bestimmte Apparat (äussere Maasse: 62 : 37 : 34, Innenraum 57 : 27 : 24) unterscheidet sich von dem ersten nur dadurch, dass er bloss aus zwei (statt 3) in einander gesteckten Blechkästen besteht. Anfangs benutzten wir ihn ohne jede Umkleidung, später liess ich ihn indess noch allerseits (ausser dem vorderen doppelten Glasdeckel) mit Filzplatten beschlagen, die also den mit Werg gefüllten äussersten Raum des grösseren Apparates vertreten.

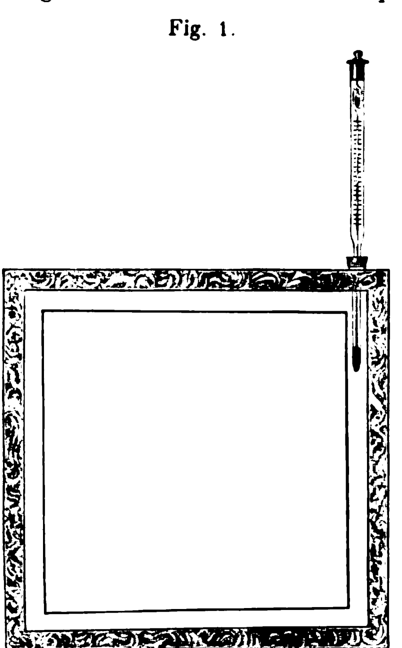
Die umstehenden Figuren[1]) werden kaum einer weiteren Erläuterung bedürfen: Fig. 1 giebt einen senkrechten Durchschnitt des

1) Für die Herstellung der Zeichnungen bin ich meinem Assistenten Dr. Hellwig zu Dank verpflichtet.

grösseren Apparates, Fig. 2 eine perspectivische Darstellung des kleineren, Fig. 3 einen senkrechten Durchschnitt desselben, und zwar gerade an der Stelle, wo die Luftrohre eingelegt sind. (Maassstab durchweg 1 : 10.)

Das in dem Calorimeter sitzende Thier erwärmt die metallene Innenwand, den umgebenden Luftraum und das hier befindliche Thermometer, während die den Apparat umgebende Werg- resp. Filzschicht eine rasche Wärmeabgabe an die Zimmerluft verhindert. Freilich steigt dadurch auch die Temperatur des Innenraumes um einige Grade über die Aussentemperatur, sodass dann gewissermaassen ein Thermostat geschaffen und eventuell die Wärmeabgabe des Thieres allmählich verlangsamt wird. Aus diesem Grunde ist der Apparat auch nur zu kurz dauernden Versuchen geeignet. Andererseits gewährt er wieder den Vortheil, dass die Resultate von der Temperatur der umgebenden Zimmerluft ziemlich unabhängig sind. Jeder Versuch, den Innenraum durch künstliche Luftcirculation stärker zu lüften, würde an technischen Schwierigkeiten scheitern. Ein Luftmangel hat sich übrigens bei den im Apparat befindlichen Thieren niemals gezeigt.

Fig. 1.

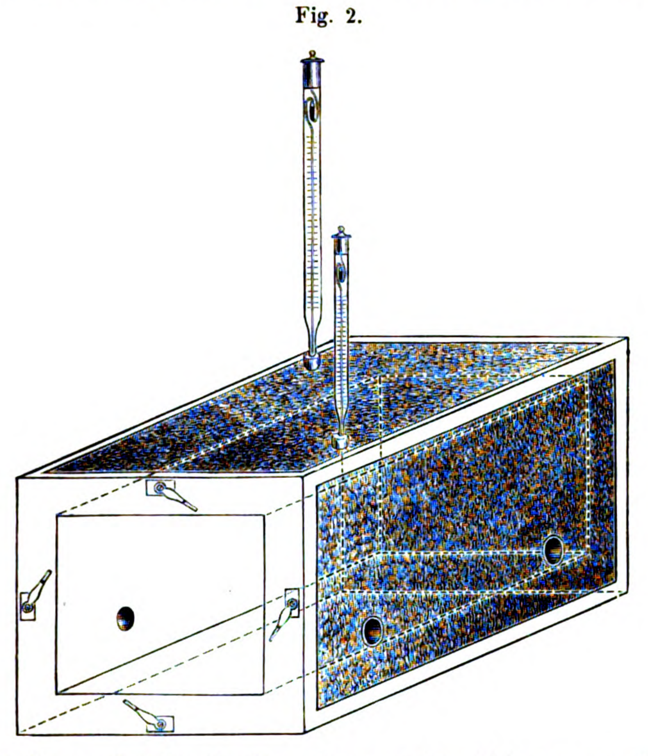


Bei den ersten Versuchen arbeiteten wir nur mit einem Beckmann'schen Thermometer. Damit nun das Thier stets auf derselben Stelle, gleichweit vom Thermometer entfernt, sass, wurde es in eine Art von riesiger Rattenfalle gesperrt, die aus Drahtgeflecht auf einem Holzbrett bestand. Um dem Thier indess freie Bewegung zu gestatten, wandten wir zwei Thermometer an, von denen sich, wie oben bemerkt, eines rechts vorn, das andere links hinten befand. Das Thier kann nun sitzen wo es will, da immer das Mittel[1]) aus den Angaben beider Ther-

1) Die beiden Beckmann'schen Thermometer waren zwar von gleicher Construction, aber von verschiedener Grösse; das eine, das eine grössere Quecksilberkugel besass, erwärmte sich etwas langsamer als das andere. Da aber jedes

mometer gezogen wird. Damit aber das Thier nirgendwo direct die metallenen Wandungen des Innenraumes berührt und so zuviel Wärme

Fig. 2.



durch Leitung abgiebt, fanden wir es schliesslich am zweckmässigsten, es auf ein der Grösse der Grundfläche entsprechendes Holzbrett zu setzen, das ringsum von einer leichten Lattenbrüstung umgeben war. Auf diese Weise vermag es nie die Metallwand direct zu berühren. Es bedarf nicht erst der Erwähnung, dass, sobald auch nur die leiseste Abänderung in solchen Einzelheiten geschah, immer wieder erst mit einer neuen Reihe von Normalversuchen begonnen wurde.

Fig. 3.

Die *Ausführung der Versuche* war im Allgemeinen die folgende: Jedes Thier war bereits 4 Stunden

stets an seinem Platze blieb und stets das Mittel aus beiden Ablesungen gezogen wurde, so war diese Verschiedenheit auf die Resultate nicht von wesentlichem Einflusse.

vor Beginn des Versuches ausser Nahrung gesetzt. Vor und nach jedem Versuche wurde die Temperatur im Rectum gemessen. Das Versuchszimmer selbst war gegen einfallendes Sonnenlicht möglichst geschützt, jedenfalls wurde das Calorimeter von Sonnenstrahlen nie getroffen. Längst vor Beginn des Versuches müssen die metastatischen Thermometer auf einen möglichst niedrigen Stand eingestellt werden, um Raum für die spätere Steigerung zu geben (das Thermometer umfasst ja nur 6° C.), aber es muss ihnen auch genügend Zeit gelassen werden, um sich vollständig mit der Zimmertemperatur auszugleichen. Man kann daher nicht gut mehr als einen Versuch am Tage ausführen. Die Thiere (Kaninchen) blieben stets genau eine Stunde im Apparat, nur bei Meerschweinchen haben wir auch 1½ stündige Dauer angewendet. Bei den Vergiftungsversuchen geschah die Injection des Giftes meist kurz vor Einbringung des Thieres in den Apparat. Ausserhalb des letzteren, aber in unmittelbarer Nähe befand sich ein in $^1/_{10}$° C. getheiltes Zimmerthermometer; nur bei den ersten Versuchen haben wir ein zweites, ebenso beschaffenes neben das Thier in den Apparat gestellt, um gleichzeitig die Temperatur des Innenraumes, in dem das Thier sich befand, zu messen. Das Ablesen der Temperaturen von sämmtlichen Thermometern geschah mittels eines Kathetometerfernrohres auf etwa 2—3 Meter Distanz, und zwar wurden zunächst alle 5 Minuten, in späteren Versuchen alle 10 resp. 15 Minuten, die Temperaturen abgelesen und in letzterem Falle nur zu diesem Zweck das Zimmer, das sonst für Niemanden zugänglich war, betreten, damit nicht durch die eigene Körperwärme die Zimmertemperatur beeinflusst wurde.

I. Versuche mit Natrium santoninicum.

Die Versuche, die am frei beweglichen Thiere ausgeführt wurden, führten im Allgemeinen zu den früher (cf. Harnack und Hochheim) gewonnenen Ergebnissen; nur gelang es uns, auch bei einem jungen Hunde eine recht erhebliche Temperaturabnahme zu beobachten, was bei älteren Hunden früher nicht recht gelungen war. Wir theilen im Folgenden den Versuch genauer mit.

1. Versuch. Junger Hund, 960,0 schwer.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
3 h. 05 m.	38,7	
3 h. 15 m.	38,6	
3 h. 25 m.	38,6	

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
3 h. 30 m.	—	1,0 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
3 h. 45 m.	38,2	Anfangs Unruhe, dann legt sich das Thier ruhig nieder. zeitweilig zitternd.
3 h. 55 m.	38,3	
4 h. 05 m.	38,15	Heftiger Krampfanfall von 7 Min. Dauer. Thier stürzt hin, Schaum tritt vor die Schnauze, dann taumelnde Bewegungen.
4 h. 15 m.	38,4	Thier winselt kläglich; Messung gleich nach dem Anfall.
4 h. 25 m.	38,45	
4 h. 35 m.	38,2	
4 h. 45 m.	37,8	Thier kauert sich fest zusammen, als ob es fröre.
5 h. 05 m.	37,4	Thier hat erbrochen.
5 h. 18 m.	37,45	
5 h. 30 m.	37,55	Gleich nach dem Messen heftiger Krampfanfall.
5 h. 37 m.	37,75	Gleich nach dem Anfall gemessen.
5 h. 38 m.	—	Neuer Anfall. Nach demselben Kreisbewegungen von rechts nach links in immer kleineren Kreisen (Zwangsbewegung?). Gleich darauf neuer Anfall. Künstliche Athmung. Es folgen noch zahlreiche Anfälle; in den Pausen stets künstliche Athmung.
5 h. 58 m.	36,1	
6 h. 08 m.	35,8	Neuer Anfall während des Messens. Von jetzt an folgen sich die Anfälle unaufhörlich.
6 h. 18 m.	35,8	Desgleichen.
6 h. 27 m.	35,7	Im Anfall gemessen. Nach jedem Anfall hat das Thier das Bestreben, von rechts nach links im Kreise zu laufen. Zeitweilig künstliche Athmung.
6 h. 40 m.	35,5	Im Anfall gemessen. Vor die Schnauze tritt blutiger Schaum; Thier hinfällig.
6 h. 50 m.	35,3	
7 h. — m.	34,9	
7 h. 12 m.	34,7	Tod unter Krämpfen trotz andauernder künstlicher Athmung. Blut im Munde rührt von Zungenbissen her.

In diesem Falle hat also das santoninsaure Natrium bei einem jungen Hunde die Körpertemperatur binnen 3¾ Stunden um fast 4° C. erniedrigt. Anfangs fällt sie nur langsam, erhebt sich nach einem Krampfanfall wieder um einige Zehntel, sinkt aber dann rapide, in 1½ Stunden um 3° C. Selbst wenn man die letztere schnelle Senkung als eine agonale ansprechen wollte, ist doch die Wirkung von vornherein unverkennbar. Wenn nun auch die temperaturerniedrigende Wirkung um so deutlicher hervortritt, je kleiner das Thier ist, so kann nach dieser Beobachtung dem Hunde irgend eine principielle Ausnahmestellung gegenüber den anderen Thiergattungen nicht zuerkannt werden. Die einzelnen Vergiftungserscheinungen, namentlich die nach den Krampfanfällen auftretenden Zwangsbewegungen, boten erhebliches Interesse. Bemerkenswerth ist die bedeutende Temperaturabnahme trotz andauernd heftiger Krämpfe, die für das junge Thier letal wurden.

A. Versuche mit dem Thermostaten.

Die folgenden Versuche wurden durchweg an Kaninchen ausgeführt, und zwar lassen wir stets den Versuch mit dem Thermostaten dem einfachen Versuche unmittelbar folgen.

2. Versuch. Männliches Kaninchen, 2200 g schwer.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
12 h. — m.	39,2	Zimmertemperatur 16° C.
12 h. 10 m.	39,2	
12 h. 15 m.	—	1,0 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
12 h. 25 m.	39,2	
12 h. 40 m.	39,3	
12 h. 50 m.	39,5	
1 h. — m.	38,8	Die Ohren fühlen sich jetzt wärmer an, ihre kleinen Gefässe deutlich injicirt, die grösseren pulsiren stark.
1 h. 20 m.	38,6	
1 h. 30 m.	38,3	Ohren noch wärmer.
1 h. 40 m.	38,15	Die Injection der Ohrengefässe geht allmählich wieder zurück.
1 h. 50 m.	38,15	
2 h. — m.	38,2	
2 h. 10 m.	38,0	
2 h. 20 m.	38,25	Ohren kühl, Gefässe nicht injicirt.
2 h. 30 m.	38,25	
2 h. 45 m.	38,65	
3 h. — m.	38,75	
3 h. 15 m.	39,1	
3 h. 30 m.	39,5	
3 h. 40 m.	39,2	

3. Versuch. Kaninchen von Versuch 2.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
11 h. — m.	39,4	
11 h. 10 m.	39,3	Zimmertemperatur 13° C.
11 h. 20 m.	39,3	
11 h. 25 m.	—	1,0 Natr. santoninic, subcutan injicirt.
11 h. 35 m.	39,4	Athmung 150.
11 h. 50 m.	39,35	Zimmertemperatur 13,5° C.
12 h. 05 m.	39,3	Zimmertemperatur 14,5° C. Athmung 126.
12 h. 15 m.	39,0	Zimmertemperatur 15,0° C. Athmung 136.
12 h. 25 m.	38,8	Ohren etwas injicirt und mässig warm.
12 h. 35 m.	38,55	Ohren stärker injicirt.
12 h. 40 m.	38,5	
12 h. 45 m.	—	Thier wird nun in den Thermostaten gebracht, dessen Innenraum auf 27° C., also 12° C. höher als die Zimmertemperatur, erwärmt ist.
12 h. 55 m.	38,7	Ohren stark injicirt, Athmung 180—200, Thier liegt lang ausgestreckt da.
1 h. 10 m.	38,9	
1 h. 20 m.	39,0	
1 h. 30 m.	39,1	

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
1 h. 45 m.	39,1	Das Thier wird aus dem Wärmekasten herausgenommen, liegt lang ausgestreckt da mit stark injicirten, heissen Ohren. Athemfrequenz stark erhöht.
2 h. — m.	38,7	
2 h. 15 m.	38,8	Thier wieder in normaler Stellung. Ohren nicht mehr injicirt.
2 h. 30 m.	39,0	
2 h. 45 m.	39,2	
3 h. — m.	39,1	

4. Versuch. Männliches Kaninchen, 2690 g schwer.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
2 h. 28 m.	39,6	Thier sehr unruhig.
2 h. 48 m.	39,6	
3 h. 10 m.	39,8	
3 h. 25 m.	39,6	Ohren fühlen sich warm an, sind mässig injicirt, aber keine Pulsation.
3 h. 40 m.	39,8	
3 h. 45 m.	—	1,5 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
4 h. — m.	39,2	
4 h. 05 m.	—	Ohren heiss, auch die kleinsten Gefässe injicirt, Puls fühlbar. Das Thier streckt sich lang aus.
4 h. 10 m.	38,7	
4 h. 20 m.	38,5	Puls in den Ohrgefässen noch schwach fühlbar.
4 h. 27 m.	—	Puls in den Ohrgefässen nicht mehr fühlbar.
4 h. 30 m.	38,1	Thier in normaler Stellung.
4 h. 35 m.	—	Ohren kühl, Injection verschwunden.
4 h. 40 m.	38,0	
5 h. 05 m.	38,4	
5 h. 15 m.	38,1	
5 h. 25 m.	38,4	
5 h. 35 m.	38,6	
5 h. 45 m.	38,7	
6 h. — m.	39,0	
6 h. 15 m.	39,2	
6 h. 35 m.	39,6	

5. Versuch. Kaninchen von Versuch 4.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
4 h. — m.	39,7	Zimmertemperatur 15° C.
4 h. 05 m.	—	1,5 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
4 h. 15 m.	39,7	
4 h. 29 m.	—	Thier streckt sich lang aus, Ohren sind warm.
4 h. 35 m.	38,9	
4 h. 45 m.	38,5	Thier wird in den Thermostaten (27° C.) gebracht; dort streckt es sich lang aus.
5 h. — m.	38,4	In den Ohrgefässen mässige Pulsation.
5 h. 15 m.	38,5	Puls in den Ohrgefässen nicht mehr zu fühlen.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
5 h. 30 m.	38,6	
5 h. 45 m.	38,85	
6 h. — m.	38,95	
6 h. 15 m.	39,1	
6 h. 30 m.	39,3	
6 h. 45 m.	39,5	
7 h. — m.	39,5	Thier wird aus dem Wärmekasten entfernt.

6. Versuch. **Männliches Kaninchen, 2400 g schwer.**

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
11 h. 15 m.	39,2	
11 h. 30 m.	39,1	Ohren kühl, nicht injicirt.
11 h. 45 m.	39,1	
12 h. — m.	39,1	
12 h. 10 m.	—	1,5 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
12 h. 20 m.	39,2	Thier bald wieder beruhigt; Athmung 60—72.
12 h. 25 m.	—	Ohren lebhaft injicirt und warm, beginnen zu pulsiren.
12 h. 30 m.	38,85	Puls 180, Athmung 120. Thier liegt lang ausgestreckt mit hoch aufgerichteten, stark injicirten heissen Ohren
12 h. 40 m.	38,7	Puls 180, Athmung gegen 100.
12 h. 50 m.	38,3	
12 h. 55 m.	—	Puls in Ohrgefässen 180, nicht mehr so kräftig, Ohren noch heiss und injicirt.
1 h. — m.	38,1	
1 h. 06 m.	—	Ohren nicht mehr heiss, Puls noch schwach fühlbar, Athmung 80.
1 h. 10 m.	37,95	Ohren noch erwärmt, Puls noch fühlbar.
1 h. 19 m.	—	Ohren kühl, nicht mehr injicirt, Thier noch ausgestreckt.
1 h. 22 m.	37,85	
1 h. 30 m.	37,85	Thier in hockender Stellung; Athmung 60.
1 h. 40 m.	37.8	
1 h. 50 m.	37,85	
2 h. — m.	38,15	
2 h. 10 m.	38,3	
2 h. 20 m.	38,6	
2 h. 30 m.	38,7	
2 h. 40 m.	38,5	
2 h. 50 m.	39,0	
3 h. — m.	39,1	

7. Versuch. **Kaninchen von Versuch 6.**

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
1 h. 30 m.	40,0	Zimmertemperatur 19° C.
1 h. 45 m.	39,9	
2 h. — m.	40,2	Ohren stets kühl.
2 h. 05 m.	—	1,5 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
2 h. 15 m.	40,3	Athmung 60—68.
2 h. 25 m.	39,7	Genau gleichzeitig injiciren sich die Ohrgefässe; Puls (140) gut fühlbar, Thier lang ausgestreckt.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
2 h. 33 m.	39,1	Ohren noch heiss, Puls nur wenig fühlbar. Das Thier wird in den Thermostaten (30° C.) gesetzt.
2 h. 43 m.	39,15	Thier liegt lang ausgestreckt, Puls (140) fühlbar, Athmung 120—100.
2 h. 55 m.	39,15	Athmung im Thermostaten gegen 160, sobald das Thier zum Messen herausgenommen, nur 80—100.
3 h. 05 m.	39,2	
3 h. 15 m.	—	Thier schleudert das eingeführte Thermometer gewaltsam heraus.
3 h. 22 m.	—	Im Wärmekasten heftiger Krampfanfall.
3 h. 30 m.	39,3	Erneuter Anfall im Kasten, dem eine Reihe weiterer Anfälle folgt.
3 h. 45 m.	39,3	Beim Messen tritt der Tod ein.

8. Versuch. Männliches Kaninchen, 2200 g schwer.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
9 h. 40 m.	39,4	
9 h. 50 m.	39,6	
9 h. 55 m.	39,5	
10 h. — m.	39,5	
10 h. 05 m.	—	2,0 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
10 h. 15 m.	39,55	
10 h. 25 m.	39,3	Die Ohren sind noch nicht injicirt, fühlen sich an den Wurzeln schon warm an.
10 h. 29 m.	—	Injection aller Ohrgefässe; Ohren warm.
10 h. 30 m.	39,0	Thier streckt sich lang aus; Athmung 200, Puls in den Ohrgefässen 140.
10 h. 40 m.	38,5	Zuckungen im Gebiet des linken Facialis und den Kaumuskeln. Puls 160.
10 h. 50 m.	38,1	Puls 164, Athmung 180—200.
11 h. — m.	37,6	
11 h. 10 m.	37,3	Injection der Ohrgefässe beginnt zurückzugehen, Puls weniger kräftig.
11 h. 25 m.	37,2	Ohren noch warm, Puls hier kaum mehr fühlbar.
11 h. 30 m.	—	Injection im Allgemeinen verschwunden.
11 h. 35 m.	37,15	
11 h. 45 m.	37,15	Athmung 120. Thier zittert, Ohren kühl.
12 h. — m.		Krampfanfall.
12 h. 05 m.	37,5	Es erfolgen noch zwei leichte Anfälle.
12 h. 15 m.	37,6	
12 h. 30 m.	38,0	
12 h. 45 m.	38,3	
1 h. — m.	38,35	
2 h. 05 m.	39,3	
2 h. 20 m.	39,6	Thier verhält sich wieder ganz normal.

9. Versuch. Kaninchen von Versuch 8.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
2 h. 05 m.	39,3	Zimmertemperatur 15° C.
2 h. 10 m.	39,3	

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
2 h. 15 m.	—	2,0 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
2 h. 24 m.	39,5	
2 h. 30 m.	39,6	Injection der Ohren nimmt allmählich zu, die Arterien pulsiren stark.
2 h. 40 m.	38,6	Athmung 240, Thier streckt sich lang aus.
2 h. 50 m.	38,2	Puls 170—180, Athmung fliegend.
3 h. — m.	37,8	
3 h. 03 m.	—	Thier in den Thermostaten gebracht, wo sofort ein Krampfanfall eintritt.
3 h. 07 m.	37,8	Nach dem Anfall aus dem Kasten entfernt, athmet das Thier zunächst sehr langsam, während des Messens tritt wieder fliegende Athmung ein.
3 h. 15 m.	—	Neuer Anfall.
3 h. 20 m.	37,6	Im Thermostaten sofort neuer Anfall.
3 h. 27 m.	37,5	Heftiger Anfall.
3 h. 30 m.	37,7	Im Thermostaten andauernd Krampfanfälle.
3 h. 40 m.	38,0	Im Anfall gemessen; auch draussen jetzt fortgesetzt Anfälle, daher Aether subcutan.
3 h. 48 m.	38,1	Nach einem Anfalle gemessen. Fortgesetzte Krämpfe. Aetherinjectionen und kalte Douche.
4 h. 05 m.	—	Trotzdem tritt der Tod ein.

10. Versuch. Weibliches Kaninchen, 2300 g schwer.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
2 h. 25 m.	39,0	
2 h. 35 m.	39,0	
2 h. 40 m.	—	2,5 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
2 h. 54 m.	38,3	Thier liegt lang ausgestreckt; Ohren sind warm und injicirt.
3 h. 05 m.	38,0	Ohrgefässe stark dilatirt, Arterien pulsiren.
3 h. 15 m.	37,25	
3 h. 25 m.	36,9	Ohren nicht mehr injicirt, keine Pulsation mehr. Mitunter normale Körperhaltung.
3 h. 40 m.	36,6	Zuckungen der Gesichts- und Kaumuskeln. Nackenstarre.
3 h. 50 m.	36,5	
4 h. 05 m.	36,5	Leichter allgemeiner Krampfanfall.
4 h. 10 m.	36,6	Nach dem Anfall gemessen.
4 h. 14 m.	—	Erneuter kurzer Anfall.
4 h. 25 m.	36,2	
4 h. 35 m.	36,4	Thier zittert häufig.
4 h. 45 m.	36,6	
4 h. 55 m.	36,9	
5 h. 05 m.	36,95	
5 h. 20 m.	37,35	
5 h. 30 m.	37,3	
5 h. 45 m.	37,4	
6 h. 06 m.	37,4	
6 h. 30 m.	37,65	
7 h. 05 m.	37,7	
7 h. 48 m.	37,9	Am folgenden Morgen 38,9 gemessen.

11. Versuch. Kaninchen von Versuch 10.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
1 h. 40 m.	39,3	Zimmertemperatur 14° C.
1 h. 50 m.	39,4	
2 h. — m.	39,3	
2 h. 05 m.	—	2,5 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
2 h. 20 m.	39,4	
2 h. 30 m.	38,4	Ohren beginnen sich zu injiciren, Puls dort noch nicht fühlbar.
2 h. 45 m.	37,7	
2 h. 50 m.	—	Thier in den Thermostaten (26° C.) gebracht. Hier streckt es sich lang aus; Puls in den Ohrgefässen deutlich und kräftig.
3 h. 05 m.	37,4	
3 h. 15 m.	37,2	Krampfanfall; nach demselben gemessen.
3 h. 25 m.	—	Heftiger Anfall.
3 h. 30 m.	37,6	Nach dem Anfall gemessen. Es reiht sich jetzt Anfall an Anfall, so dass trotz künstlicher Athmung der Tod eintritt.

12. Versuch. Männliches Kaninchen, 2700 g schwer.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
11 h. 25 m.	39,0	Seit einer Stunde constant.
11 h. 30 m.	—	2,5 Natr. santoninic, subcutan injicirt.
11 h. 40 m.	39,0	
11 h. 50 m.	38,65	Ohren heiss, Gefässe injicirt, starke Pulsation.
12 h. — m.	38,2	
12 h. 10 m.	38,1	
12 h. 25 m.	37,7	
12 h. 35 m.	37,7	
12 h. 45 m.	37,4	Ohren noch warm, aber weniger injicirt und pulsiren schwächer.
1 h. — m.	37,6	Puls nur schwach an den Ohren zu fühlen.
1 h. 10 m.	37,5	
1 h. 20 m.	37,4	Leichte Zuckungen.
1 h. 30 m.	37,4	Ohren fast normal kühl.
1 h. 40 m.	37,5	
2 h. — m.	37,8	Ohren kalt.
2 h. 15 m.	38,2	Kaubewegungen.
2 h. 30 m.	38,5	
2 h. 45 m.	38,75	Thier wird munter, beginnt zu fressen.
3 h. — m.	38,8	
3 h. 15 m.	38,8	
3 h. 30 m.	38,8	

13. Versuch. Kaninchen von Versuch 12.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
11 h. 45 m.	39,5	Zimmertemperatur 14,5° C.
12 h. — m.	39,5	

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
12 h. 10 m.	—	3,0 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
12 h. 20 m.	39,4	Ohren beginnen sich zu injiciren, Pulsation fühlbar.
12 h. 30 m.	38,6	Ohren heiss, stark injicirt.
12 h. 40 m.	38,4	
12 h. 50 m.	38,1	
12 h. 55 m.	—	Thier in den Thermostaten (25° C.) gebracht; hier liegt es lang ausgestreckt.
1 h. 05 m.	—	Heftiger allgemeiner Krampfanfall.
1 h. 07 m.	38,4	Nach dem Anfall gemessen.
1 h. 20 m.	38,9	Im Anfall gemessen.
1 h. 25 m.	—	Nach heftigen Krämpfen tritt der Tod ein.

14. Versuch. Männliches Kaninchen, 2700 g schwer.

Bei diesem und dem folgenden Versuche wurde, abweichend von den bisherigen thermostatischen Versuchen, das Thier von vornherein in den Wärmekasten gesetzt, um zunächst das Verhalten der Rectaltemperatur bei einer Luftwärme von 27° C. am normalen Thier zu beobachten, dann aber das Gift injicirt und das Thier weiter im Thermostaten belassen. Es sollte hierdurch festgestellt werden, ob das Krampfgift auch unter diesen Umständen temperaturerniedrigend wirkt.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
11 h. 40 m.	39,2	Zimmertemperatur 14° C.
11 h. 50 m.	38,8	
12 h. — m.	38,9	
12 h. 10 m.	39,1	
12 h. 20 m.	39,0	Thier in den Thermostaten (27° C.) gesetzt.
12 h. 40 m.	39,3	Die Ohren des Thieres sind hochroth.
12 h. 50 m.	39,4	Thier unruhig.
1 h. — m.	39,5	
1 h. — m.	39,3	
1 h. 22 m.	39,25	
1 h. 30 m.	39,3	
1 h. 40 m.	39,3	
1 h. 45 m.	—	1,0 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
1 h. 55 m.	39,3	
2 h. 06 m.	39,3	Das Thier verhält sich im Allgemeinen normal. Bald liegt es lang ausgestreckt, bald hockt es sich wieder. Auch schnuppert es umher und frisst ab und zu. Athmung und Puls sind beschleunigt, aber variiren.
2 h. 16 m.	39,35	
2 h. 26 m.	39,3	
2 h. 35 m.	39,3	
2 h. 55 m.	39,2	
3 h. 10 m.	39,2	
3 h. 25 m.	39,2	
3 h. 40 m.	39,3	
3 h. 50 m.	39,3	
4 h. — m.	39,5	
4 h. 10 m.	39,4	
4 h. 20 m.	39,4	
4 h. 35 m.	39,45	
4 h. 50 m.	39,35	

15. Versuch. Kaninchen, 2800 g schwer. Versuchsanordnung wie in Versuch 14.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
3 h. 45 m.	39,8	Zimmertemperatur 15° C.
3 h. 54 m.	39,8	Thier in den Thermostaten (28° C.) gesetzt.
4 h 08 m.	39,8	Athmung beschleunigt, Ohrgefässe erweitert; Thier liegt ruhig.
4 h. 19 m.	39,9	
4 h. 30 m.	40,0	
4 h. 42 m.	40,0	1,5 Natr. santoninic., subcutan injicirt.
4 h. 58 m.	40,1	Athmung sehr beschleunigt, Ohrgefässe enorm erweitert; das Thier hat sich ganz ausgestreckt.
5 h. 10 m.	40,1	
5 h. 23 m.	40,1	
5 h. 39 m.	40,1	
5 h. 53 m.	40,1	Geringe Blutung aus dem Anus.
6 h. 05 m.	40,0	
6 h. 17 m.	39,6	
6 h. 34 m.	39,6	
6 h. 45 m.	39,5	
7 h. — m.	39,5	

Fassen wir zunächst die ohne Thermostaten ausgeführten Versuche näher ins Auge, so enthalten sie eine Bestätigung der früheren Ergebnisse insofern, als die temperaturerniedrigende Wirkung des santoninsauren Salzes durchweg ersichtlich ist. Die folgende kleine Tabelle lässt den Grad dieser Wirkung und das zeitliche Verhältniss des Abfalles zum Wiederansteigen der Temperatur leicht übersehen:

Thier	Gewicht	Dosis	Grad und Zeitdauer des Sinkens und Wiederansteigens der Temperatur	
Kaninchen	2200,0	1,0	1,3° C. in 1 Std. 55 m.	1,5° C. in 1 Std. 20 m.
„	2690,0	1,5	1,8° C. in — Std. 55 m.	1,6° C. in 1 Std. 55 m.
„	2400,0	1,5	1,4° C. in 1 Std 30 m.	1,3° C. in 1 Std. 20 m.
„	2200,0	2,0	2,4° C. in 1 Std. 30 m.	2,4° C. in 2 Std. 35 m.
„	2300,0	2,5	2,8° C. in 1 Std. 45 m.	1,7° C. in 2 Std. 40 m.
„	2700,0	2,5	1,6° C. in 1 Std. 15 m.	1,4° C. in 1 Std. 30 m.

Die in diesen Versuchen beobachteten absoluten Temperatursenkungen sind durchschnittlich erheblich geringer als die von Hochheim beobachteten. Indess sind die Unterschiede nur quantitative; sie lassen sich zum Theil gewiss auf verschiedene Güte der Handelspräparate zurückführen, und ausserdem hat Hochheim im Allgemeinen jüngere und kleinere Thiere benutzt, bei denen die absoluten Temperaturdifferenzen, wie ja auch unser Versuch 1 am Hunde lehrt, viel augenfälligere sind.

Unsere Versuche bestätigen ferner, dass die temperaturerniedrigende Wirkung eine primäre, von der krampferzeugenden völlig unabhängige Wirkung des Santonins ist. In einem Theil der Versuche traten überhaupt keine Krämpfe ein, in einem anderen begannen sie erst dann, nachdem die Temperatur nahezu ihren niedrigsten Stand erreicht hatte. Dass Anfangs ein Stadium gesteigerter Temperatur (wie es Kionka für die Strychninwirkung angegeben hat) vorhanden sei, lässt sich nicht behaupten; geringfügige Schwankungen waren nur vereinzelt zu verzeichnen und beweisen nichts.

Unsere Versuche enthalten aber auch neue Beobachtungen, aus denen sich wichtige Folgerungen ergeben. Wir haben, was von Hochheim nur beiläufig geschehen war, bei unseren Versuchen ein stetes Augenmerk auf das Verhalten der peripheren Gefässe gerichtet, um zu ermitteln, ob nicht Aenderungen der Blutvertheilung eine Rolle bei der Santoninwirkung spielen könnten. Dabei hat es sich ergeben, dass eine Erweiterung der Ohrgefässe des Kaninchens bei der Wirkung des Natr. santoninic. nicht nur stets auftritt, sondern auch ein ganz gesetzmässiges Verhalten zeigt. Das mit dem Santoninpräparat vergiftete Thier benimmt sich genau wie ein normales Thier, das von aussen her stark erwärmt wird, nur mit dem Unterschied, dass bei dem ersteren zugleich die Rectaltemperatur sinkt, bei dem letzteren dagegen constant bleibt oder um wenige Zehntel steigt.

Wenn auch vorübergehende Injectionen der Ohrgefässe bei Kaninchen nichts Seltenes sind, so tritt bei der Vergiftung mit Natr. santoninic. stets nach einer gewissen Zeit eine starke Injection auch der kleinsten Ohrgefässe ein, und zugleich ist in den grösseren Ohrarterien ein kräftiger Puls zu fühlen. Dabei werden die Ohren zunächst warm, später direct heiss und sehen hochroth bis blauroth aus, während normalerweise die Löffel sich kühl anfühlen und von Injection oder Pulsation nichts zu merken ist. Nach einer bestimmten Zeit gehen die Erscheinungen langsam wieder zurück: der Puls wird schwächer, und mit ihm schwindet die Injection der Gefässe und die Wärme der Ohren, um bisweilen wieder auf kurze Augenblicke zurückzugehen, dann aber dauernd dem normalen Zustande Platz zu machen.

Aber nicht allein das constante Auftreten und der typische Ablauf der Erscheinungen, sondern auch die zeitlichen Verhältnisse ihres Auftretens und Verschwindens sind in hohem Grade bemerkenswerth. Das Einschiessen der Blutmassen in die Ohrgefässe

ist fast ausnahmslos zugleich das Signal für den Beginn der Temperaturerniedrigung im Rectum, und ebenso pflegt die Injection der Ohrgefässe wieder zu schwinden, wenn die Temperatur ihren tiefsten Stand erreicht hat. Höchstens sinkt sie noch um ein oder wenige Zehntel oder verharrt bei starker Wirkung einige Zeit auf dem Tiefstande, meist aber steigt sie vom Schwinden der Injection allmählich wieder zur Norm zurück. Die Ohrgefässe reagiren also nahezu so fein wie die Quecksilbersäule des Thermometers.

Was die Bedeutung dieses Befundes anlangt, so lässt sich zunächst nur schliessen, dass zwischen der Temperaturabnahme im Rectum und diesen Veränderungen an den peripheren Gefässen ein gewisser Zusammenhang bestehen muss; denn beide kommen und gehen so gut wie gleichzeitig. Berücksichtigt man zugleich die übrigen Erscheinungen, die während des Abfalls der Temperatur am vergifteten Thiere wahrzunehmen sind, nämlich die vermehrte Athmungsfrequenz, sowie die lang ausgestreckte Lage, die das Thier einnimmt, so wird dieser Zusammenhang klarer. Es sind dies nämlich alles Vorgänge, welche die Wärmeabgabe erhöhen. Mit dem Wiederansteigen der Temperatur schwinden auch diese Erscheinungen, und es liegt daher die Annahme nahe, es könne das Sinken der Rectaltemperatur mit einer Erhöhung der Wärmeabgabe in Zusammenhang stehen.

Es fragt sich nun, wie sich die Versuche mit dem Thermostaten hierzu verhalten. Spielt thatsächlich bei der temperaturerniedrigenden Wirkung des Natr. santoninic. die Erhöhung der Wärmeabgabe eine wichtige Rolle, so muss bei Verhinderung oder Verringerung dieser Abgabe die Rectaltemperatur weit weniger oder gar nicht sinken. Dieses war der leitende Gesichtspunkt bei Anstellung der Versuche mit dem Wärmekasten. Dort befinden sich die Thiere in einer Temperatur von 26—28° C., die also 10—13° höher ist als die Luftwärme des Zimmers, so dass sie hier weit weniger Wärme abgeben können als im Zimmer. Dass sie aber bestrebt sind, auch hier möglichst viel Wärme abzugeben, beweisen die injicirten Ohren mit häufig sichtbarer Pulsation, die fliegende Athmung und die lang ausgestreckte Lage des Thieres.

In den Versuchen 3, 5 und 7 zeigt es sich nun, dass die temperaturerniedrigende Wirkung mit dem Augenblicke coupirt wird, wo das Versuchsthier in den Wärmekasten gelangt. Ein Sinken der Rectaltemperatur findet nicht mehr statt, im Gegentheil steigt die Temperatur (in Versuch 3 und 5) wieder zur Norm zurück. In Versuch 7 geschieht das Ansteigen zwar sehr langsam, auch wird die

Norm nicht wieder erreicht, da schon 1/4 Stunde später unter Krämpfen der Tod eintritt, aber jedenfalls erfolgt auch hier trotz energischer Fortwirkung des Giftes keine weitere Erniedrigung der Rectaltemperatur. Sehr bezeichnend ist auch (in Versuch 3) die Thatsache, dass nach der Herausnahme des Thieres aus dem Wärmekasten, nachdem bereits die Norm wieder erreicht war, bei dem Aufenthalt in dem 10° C. kälteren Zimmer sofort wieder ein Abfall der Rectaltemperatur um 0,4° C. eintrat und erst nach 1 1/4 Stunde wieder die Norm erreicht wurde. Es bilden demnach diese Versuchsergebnisse zweifellos eine Stütze für die Annahme, dass bei der temperaturerniedrigenden Wirkung des Natr. santoninic. eine Erhöhung der Wärmeabgabe eine wichtige Rolle spiele.

Die ebenfalls mit dem Thermostaten ausgeführten Versuche 9, 11 und 13, wo höhere Dosen (2,0—3,0) zur Anwendung kamen, ergeben ein minder klares Bild, weil sie durch stete heftige Krampfanfälle complicirt waren, die jedesmal zum Tode führten. Vergleicht man damit die parallelen Controlversuche (7, 9 und 11), in denen nur Zuckungen oder ganz leichte Krampfanfälle beobachtet wurden, so beweisen auch diese Versuche aufs Neue, wie sehr die lebensgefährliche Wirkung der Krampfgifte durch Erwärmung des vergifteten Thieres gesteigert, durch kühlere Umgebung gemindert wird. Es ist dies eine für die Behandlung der bezüglichen Vergiftungen am Menschen in hohem Grade zu beachtende Erfahrung!

Für die oben aufgeworfene Frage liefern diese Versuche aber keinen so sicheren Bescheid; die Temperatur sinkt theilweise (in Versuch 9 und 11) doch noch etwas trotz des Wärmekastens, und die Verhältnisse gestalten sich augenscheinlich unter diesen Bedingungen, der unausgesetzt folgenden heftigen Krämpfe wegen, etwas complicirter.

Sehr beweiskräftig sind dagegen die Versuche 14 und 15; die temperaturerniedrigende Wirkung von 1,0 resp. 1,5 Natr. santoninic. blieb völlig aus, wenn das Thier von vornherein in den Wärmekasten gebracht und dann erst, während das Thier in der hoch temperirten Umgebung verblieb, die Injection des Giftes ausgeführt wurde!

Im Allgemeinen weisen also die Ergebnisse unserer thermostatischen Versuche auf eine durch das Gift bewirkte Erhöhung der Wärmeabgabe als eine wichtige Ursache der Temperaturerniedrigung hin, und es schien somit geboten, durch calorimetrische Versuche ein noch sichereres Beweismaterial dafür zu gewinnen.

B. Versuche mit dem Calorimeter.

Die folgenden 8 Versuche wurden mit dem grossen Calorimeter angestellt, daher die absoluten Differenzen geringer sind. Bei diesen Versuchen ist nur ein metastatisches Thermometer benutzt. In den ersten Versuchen massen wir auch noch die Erwärmung des Innenraumes an einem in $^1/_{10}{}^0$ C. getheilten, neben den Thierkäfig gestellten Thermometer. Auf den Normalversuch folgt immer der zugehörige Vergiftungsversuch an dem nämlichen Thiere.

16. Versuch. Kaninchen, 2550 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 15 m.	1,24	15,15	Thier eingesetzt und zwar in isolirendem Drahtkäfig auf Holzplatte.
5 h. 30 m.	1,40	15,30	
5 h. 45 m.	1,75	15,30	Luftwärme im Innenraum stieg während der Stunde um 2,3° C.
6 h. — m	2,09	15,31	
6 h. 15 m.	2,37	15,38	
1 Stunde	+1,13° C.	+0,23° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:

in der 1. halben Stunde = 0,51° C.
in der 2. halben Stunde = 0,62° C.
in einer Stunde = 1,13° C.

17. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
4 h. 10 m. Injection von 1,85 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 30 m.	1,14	15,2	Thier eingesetzt wie oben. 5 h. 11 m. Krampfanfall im Apparat mit Harnentleerung. Nach der Herausnahme weitere Krämpfe, die zum Tode führen, trotz künstl. Athmung. Luftwärme im Innenraum stieg während der Stunde um 2,8° C.
4 h. 45 m.	1,36	15,3	
5 h. — m.	1,74	15,3	
5 h. 15 m.	2,115	15,3	
5 h. 30 m.	2,525	15,3	
1 Stunde	+1,385° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:

in der 1. halben Stunde = 0,60° C.
in der 2. halben Stunde = 0,785° C.
in einer Stunde = 1,385° C.

Normalversuch = 1,13° C.
Vergiftet = 1,385° C. oder mehr 0,255° C.,

also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 22,5 Proc.

18. Versuch. Kaninchen, 1850 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. — m.	4,055	19,0	Thier eingesetzt wie oben.
4 h. 15 m.	4,19	19,1	
4 h. 30 m.	4,49	19,13	Luftwärme im Innenraum stieg während der 50 Minuten um 2,2° C.
4 h. 45 m.	4,78	19,18	
4 h. 50 m.	4,87	19,18	
50 Min.	+0,815° C.	+0,18° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in 50 Minuten = 0,815° C.

19. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
4 h. 40 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 08 m.	2,29	18,1	Thier eingesetzt wie oben. Sehr bald treten Krämpfe ein, die dann permanent bleiben. Luftwärme im Innenraum stieg um 2,5° C.
5 h. 23 m.	2,51	18,1	
5 h. 38 m.	2,92	18,2	
5 h. 53 m.	3,34	18,1	
5 h. 58 m.	3,43	18,02	Das Thier stirbt im Apparate. Die Körpertemperatur betrug normal 39,05° C., 20 Minuten nach der Vergiftung 38,6, im Moment des Todes wieder 39,05° C.
50 Min.	+1,14° C.	—0,08° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in 50 Minuten = 1,14° C.

Normalversuch = 0,815° C.
Vergiftet = 1,14° C. oder mehr 0,325° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 39,8 Proc.

20. Versuch. Kaninchen, 2050 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
1 h. 01 m.	2,745	17,9	Thier eingesetzt, ohne isolirenden Käfig, aber der Boden des Apparates mit Holzplatte bedeckt. Anfangs bewegt sich das Thier lebhaft, später sitzt es ruhig vorn und berührt die Metallwand kaum.
1 h. 16 m.	2,81	18,1	
1 h. 31 m.	3,12	18,1	
1 h. 46 m.	3,42	18,2	
2 h. 01 m.	3,64	18,2	
1 Stunde	+0,895° C.	+0,3° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in der 1. halben Stunde = 0,375° C.
in der 2. halben Stunde = 0,52° C.
in einer Stunde = 0,895° C.

21. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
11 h. 37 m. Injection von 1,5 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
11 h. 40 m.	1,03	16,6	Thier eingesetzt, wie oben ohne Käfig.
11 h. 55 m.	1,26	16,9	Anfangs unruhig, lässt Harn, sitzt dann ruhig
12 h. 10 m.	1,67	16,9	an der hinteren Wand, die es berührt.
12 h. 25 m	2,00	16,8	Körpertemperatur normal 38,9° C., nach dem
1 h. 40 m.	2,27	16,85	Versuch 37,9° C.
1 Stunde	+1,24° C.	+0,25° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in der 1. halben Stunde = 0,64° C.
in der 2. halben Stunde = 0,60° C.
in einer Stunde = 1,24° C

Normalversuch = 0,895° C.
Vergiftet = 1,27° C., also mehr 0,345° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 38,5 Proc.

22. Versuch. Kaninchen, 2230 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
11 h. 35 m.	0,86	16,6	Thier eingesetzt, ohne Käfig, wie in Ver-
11 h. 50 m.	1,17	16,9	such 20.
12 h. 05 m.	1,72	16,8	Bewegt sich Anfangs lebhaft, sitzt zuletzt ruhig
12 h. 20 m.	2,11	16,8	an der dem Thermometer gegenüberliegend
12 h. 35 m.	2,405	16,8	Wand.
1 Stunde	+1,545° C.	+0,2° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in der 1. halben Stunde = 0,86° C.
in der 2. halben Stunde = 0,685° C.
in einer Stunde = 1,545° C.

23. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
12 h. 5 m. Injection von 1,5 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
12 h. 06 m.	0,40	16,0	Thier eingesetzt, wie oben. Bewegt sich An-
12 h. 21 m	0,64	16,1	fangs lebhaft, liegt dann lang ausgestreckt
12 h. 36 m.	1,18	16,3	ziemlich ruhig an der dem Thermometer
12 h. 51 m	1,65	16,4	gegenüberliegenden Wand.
1 h. 06 m.	2,125	16,55	Körpertemperatur normal 39,2° C., nach dem
1 Stunde	+1,725° C.	+0,55° C	Versuche 37,85° C.

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in der 1. halben Stunde = 0,78° C.
in der 2. halben Stunde = 0,945° C.
in einer Stunde = 1,725° C.

Normalversuch = 1,545° C.
Vergiftet = 1,725° C. oder mehr 0,18° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 11,7 Proc.

Die folgenden Versuche sind nun ausnahmslos mit dem kleineren Calorimeter angestellt, wobei die absoluten Differenzen auf der Scala des metastatischen Thermometers entsprechend höhere sind. An dem Apparat waren nun zwei solche Thermometer angebracht, rechts vorn und links hinten, und es wurde zum Vergleich stets das Mittel aus beiden Ablesungen gezogen.

24. Versuch. Kaninchen, 1850 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
2 h. 35 m.	0,43	0,46	17,8	Thier eingesetzt, und zwar in isolirenden Drahtkäfig.
2 h. 45 m.	0,57	0,76		
2 h. 55 m.	0,96	1,40	17,75	
3 h. 05 m.	1,44	1,94		
3 h. 18 m	1,96	2,58	17,7	
3 h. 25 m	2,28	2,86		
3 h. 35 m	2.62	3,19	17,7	
1 Stunde	+2,19° C.	+2,73° C.	− 0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,245° C.
in der 2. halben Stunde = 1,215° C.
in einer Stunde = 2,46° C.

25. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
11 h. 18 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
11 h. 20 m.	0,57	0,50	17,8	Thier eingesetzt, wie oben, mit isolirtem Käfig.
11 h. 30 m	0,70	0,79		
11 h. 40 m.	1,05	1,40	17,8	
11 h. 50 m.	1,47	1.99		12 h 5 m. Krampfanfälle, die sich rasch wiederholen.
12 h. — m	1,90	2,41	17,85	
12 h. 10 m	2,32	2,98		Wenige Minuten nach Herausnahme des Thieres tritt der Tod ein.
12 h. 20 m	2.72	3,50	17,9	
1 Stunde	+2,15° C.	+3.00° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,195° C.
in der 2. halben Stunde = 1,38° C.
in einer Stunde = 2,575° C.

Normalversuch = 2,46° C.
Vergiftet = 2,575° C., oder mehr 0,115° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 4,7 Proc.

26. Versuch. Kaninchen, 2250 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
10 h. 09 m.	0,31	1,72	16,6	Thier eingesetzt mit isolirtem Käfig.
10 h. 19 m.	0,53	2,06		
10 h. 29 m.	0,97	2,68	16,65	
10 h. 39 m.	1,46	3,28		
10 h. 49 m.	1,88	3,77	16,7	
10 h. 59 m.	2,27	4,17		
11 h. 09 m.	2,52	4,46	16,75	
1 Stunde	+2,21° C.	+2,74° C.	+0,15° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stnnde = 1,355° C.
in der 2. halben Stunde = 1,12° C.
in einer Stunde = 2,475° C.

27. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
10 h. 03 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
10 h. 05 m.	0,17	1,60	16,3	Thier eingesetzt, wie oben, mit isolirtem Käfig.
10 h. 15 m.	0,34	1,88		
10 h. 25 m	0,65	2,56	16,35	
10 h. 35 m.	1,26	3,26		Thier lässt Harn.
10 h. 45 m	1,77	3,88	16,4	
10 h. 55 m.	2,27	4,43		Rectaltemperatur normal: 39,0°, nach dem Versuche: 37,8° C.
11 h. 05 m.	2,67	4,83	16,45	
1 Stunde	+2,50° C.	+3,23° C.	+0,15° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,375° C.
in der 2. halben Stunde = 1,49° C.
in einer Stunde = 2,865° C.

28. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
5 h. 28 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 30 m.	0,70	1,13	16,0	Thier eingesetzt, wie oben, mit isolirtem Käfig.
5 h. 40 m.	0,91	1,47		
5 h. 50 m.	1,39	2,22	16,1	
6 h. — m.	2,08	3,01		
6 h. 10 m.	2,58	3,64	16,1	Rectaltemperatur normal: 39,3° nach dem Versuche: 38,8° C.
6 h. 20 m.	2,99	4,15		
6 h. 30 m.	3,35	4,59	16,1	
1 Stunde	+2,63° C.	+3,46° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,62° C.
in der 2. halben Stunde = 1,425° C.
in einer Stunde = 3,045° C.

Normalversuch = 2,475° C.
Vergiftet a = 2,865° C. oder mehr 0,39° C.
Vergiftet b = 3,045° C. oder mehr 0,57° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 15,8 Proc. und 23,0 Proc.

29. Versuch. Kaninchen, 1350 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
10 h. 40 m.	0,45	1,86	16,6	Thier eingesetzt, wie oben, mit isolirtem Käfig.
10 h. 50 m.	0,58	2,11		
11 h. — m.	0,91	2,58	16,7	
11 h. 10 m.	1,24	3,00		
11 h. 20 m	1,54	3,34	16,7	
11 h. 30 m.	1,78	3,58		
11 h. 40 m.	1,94	3,73	16,7	
1 Stunde	+1,49° C.	+1,87° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,965° C.
in der 2. halben Stunde = 0,715° C.
in einer Stunde = 1,68° C.

30. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
12 h. 26 m. Injection von 1,6 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
12 h. 28 m.	0,06	1,20	15,9	Thier eingesetzt, wie oben, mit isolirtem Käfig.
12 h. 38 m	0,15	1,85		

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
12 h. 48 m.	0,57	2,50	15,9	Thier lässt Harn. — Nach dem Herausnehmen erfolgen Krampfanfälle.
12 h. 58 m.	0,96	2,88		
1 h. 08 m.	1,28	3,19	15,9	Rectaltemperatur normal: 39,1°, nach dem Versuche: 38,7° C.
1 h. 18 m.	1,52	3,41		
1 h. 28 m	1,68	3,61	15,8	
1 Stunde	+1,62° C.	+2,41° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,29° C.
in der 2. halben Stunde = 0,725° C.
in einer Stunde = 2,015° C.

Normalversuch = 1,68° C.
Vergiftet = 2,015° C. oder mehr 0,335° C.,
also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um 20 Proc.

31. Versuch. Kaninchen, 1950 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
10 h. 32 m.	0,35	0,79	15,6	Thier eingesetzt, wie oben, mit isolirtem Käfig.
10 h. 42 m.	0,55	1,16		
10 h. 52 m.	0,91	1,74	15,6	
11 h. 02 m.	1,32	2,26		
11 h. 12 m.	1,60	2,61	15,6	
11 h. 22 m.	1,98	2,95		
11 h. 32 m.	2,21	3,23	15,6	
1 Stunde	+1,86° C.	+2,44° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,22° C.
in der 2. halben Stunde = 0,93° C.
in einer Stunde = 2,15° C.

32. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
10 h. 40 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
10 h. 45 m	1,40	1,84	16,65	Thier eingesetzt, wie oben, mit isolirtem Käfig.
10 h. 55 m.	1,57	2,16		
11 h. 05 m.	2,01	2,92	16,6	Thier lässt Harn.
11 h. 15 m.	2,53	3,56		
11 h. 25 m.	2,98	4,05	16,7	Rectaltemperatur normal: 39,2°, nach dem Versuche: 38,3° C.
11 h. 35 m.	3,45	4,55		
11 h. 45 m.	3,78	4,93	16,7	
1 Stunde	+2,38° C.	+3,09° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,425° C.
in der 2. halben Stunde = 1,31° C.
in einer Stunde = 2,735° C.

Normalversuch = 2,15° C.
Vergiftet = 2,735° C. oder mehr 0,585° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 27,2 Proc.

33. Versuch. Kaninchen, 2120 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
9 h. 25 m.	0,23	19,0	Thier eingesetzt, ohne isolirenden Käfig und ohne jede Holzplatte.[1])
9 h. 40 m.	1,00	19,1	
9 h. 55 m.	2,30	19,25	
10 h. 10 m.	3,18	19,4	
10 h. 25 m.	3,64	19,4	
1 Stunde	+3,41° C.	+0,4° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in der 1. halben Stunde = 2,07° C.
in der 2. halben Stunde = 1,34° C.
in einer Stunde = 3,41° C.

34. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
11 h. 34 h. Injection von 2,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
11 h. 35 m.	1,35	20,1	Thier eingesetzt, wie oben, ohne Käfig und Holzplatte.
12 h. 05 m.	3,48	20,1	
12 h. 35 m.	5,19	20,2	Rectaltemperatur: normal 38,9°, nach dem Versuche 38,6° C.
1 Stunde	+3,84° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in der 1. halben Stunde = 2,13° C.
in der 2. halben Stunde = 1,71° C.
in einer Stunde = 3,84° C.

Normalversuch = 3,41° C.
Vergiftet = 3,84° C. oder mehr 0,43° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 12,6 Proc.

1) Bei diesen und den folgenden 7 Versuchen giebt das direct auf dem Metallboden sitzende Thier auch durch Leitung erheblich mehr Wärme ab, und es sind daher die absoluten Differenzen beträchtlich grösser.

35. Versuch. Kaninchen, 2000 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
11 h. 06 m.	1,92	19,5	Thier eingesetzt, wie oben, ohne Käfig und Holzplatte.
11 h. 36 m.	3,60	19,5	
12 h. 06 m.	4,68	19,5	
1 Stunde	+2,76° C.	+0° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in der 1. halben Stunde = 1,68° C.
in der 2. halben Stunde = 1,08° C.
in einer Stunde = 2,76° C.

36. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
3 h. 17 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 19 m.	0,14	19,3	Thier eingesetzt, wie oben, ohne Käfig etc.
3 h. 49 m.	1,89	19,25	Kurz vor Beendigung ein Krampfanfall.
4 h. 19 m.	3,54	19,35	Rectaltemperatur normal: 39,2°, nach dem Versuche 38,4° C.
1 Stunde	+3,40° C.	+0,05° C.	

Demnach Erwärmung des metastatischen Thermometers:
in der 1. halben Stunde = 1,75° C.
in der 2. halben Stunde = 1,65° C.
in einer Stunde = 3,40° C.

Normalversuch = 2,76° C.
Vergiftet = 3,40° C. oder mehr 0,64° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 23,2 Proc.

37. Versuch. Kaninchen, 4150 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmerwärme	Bemerkungen
	I	II		
9 h. 59 m.	1,15	1,27	17,7	Thier eingesetzt, wie oben, ohne Käfig etc.
10 h. 09 m.	1,63	2,05		
10 h. 19 m.	2,74	3,47	17,8	
10 h. 29 m.	3,88	4,58		
10 h. 39 m.	4,54	5,20	17,9	
10 h. 49 m.	5,03	5,63		
10 h. 59 m.	5,38	5,98	17,9	
1 Stunde	+4,23° C.	+4,71° C.	+0,2° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:

in der 1. halben Stunde = 3,02° C.
in der 2. halben Stunde = 1,45° C.
in einer Stunde = 4,47° C.

38. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
12 h. 17 m. Injection von 3,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
12 h. 18 m.	0,54	0,3	17,85	Thier eingesetzt, wie oben, ohne Käfig etc.
12 h. 28 m.	1,02	1,07		
12 h. 38 m.	2,04	2,37	17,75	Thier liegt lang ausgestreckt.
12 h. 48 m.	3,04	3,43		
12 h. 58 m.	3,86	4,30	17,7	Rectaltemperatur: normal 38,3°, nach dem Versuche 38,1° C.
1 h. 08 m.	4,40	4,98		
1 h. 18 m.	4,73	5,47	17,8	
1 Stunde	+4,19° C.	+5,17° C.	− 0,05° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 2,815° C.
in der 2. halben Stunde = 1,865° C.
in einer Stunde = 4,68° C.

Normalversuch = 4,47° C.
Vergiftet = 4,68° C. oder mehr 0,21° C.,

also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 4,7 Proc.

39. Versuch. Kaninchen, 2010 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
2 h. 15 m.	1,85	1,98	18,4	Thier eingesetzt, wie oben, ohne Käfig etc.
3 h. 01 m.	2,22	2,48		
3 h. 11 m.	2,94	3,45	18,5	
3 h. 21 m.	3,71	4,25		
3 h. 31 m.	4,27	4,86	18,5	
3 h. 41 m.	4,63	5,29		
3 h. 51 m.	5,07	5,57	18,55	
1 Stunde	+3,22° C.	+ 3,59° C.	+0,15° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 2,065° C.
in der 2. halben Stunde = 1,34° C.
in einer Stunde = 3,405° C.

40. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
4 h. 41 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 42 m.	0,98	0,50	18,35	Thier eingesetzt, wie oben, ohne Käfig etc.
4 h. 52 m.	1,41	1,31		

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 02 m	2,89	3,04	18,35	5 h. 22 m. Zuckungen.
5 h. 12 m.	3,81	3,76		5 h. 40 m. Krampfanfall.
5 h. 22 m.	4,41	4,17	18,5	Rectaltemperatur: normal
5 h. 32 m.	4,77	4,50		39,6°, nach dem Versuche
5 h. 42 m.	5,07	4,69	18,6	39,1° C.
1 Stunde	+4,09° C.	+4,19° C.	+0,25° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 3,045° C.
in der 2. halben Stunde = 1,095° C.
in einer Stunde = 4,14° C.

Normalversuch = 3,405° C.
Vergiftet = 4,14° C. oder mehr 0,735° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 21,6 Proc.

Was die einfachen Vergiftungsversuche schon andeuteten, was die Versuche mit dem Thermostaten als wahrscheinlich hinstellten, beweisen unsere Versuche mit den Apparaten zur Messung der Wärmeabgabe: bei der Vergiftung von Kaninchen mit Natrium santoninicum ist die Wärmeabgabe von Seiten des Thieres über die Norm nicht unbeträchtlich erhöht.

Dieses Resultat hat sich in den bezüglichen Versuchen ausnahmslos ergeben; wie die Versuchsanordnung auch im Einzelnen ein wenig modificirt wurde, nie blieb die Wirkung ganz aus, geschweige denn, dass sich je das Gegentheil hätte beobachten lassen. Die Abweichung von der Norm geht immer nur nach der einen Richtung, der Steigerung der Wärmeabgabe.

Im Einzelnen ergaben sich für die Steigerung in Procenten der normalen Abgabe die folgenden Werthe:

22,5 Proc.	4,7 Proc.	12,6 Proc.
39,8 „	15,8 „	23,2 „
38,5 „	23,0 „	4,7 „
11,7 „	20,2 „	21,6 „
	27,2 „	

oder im Mittel aus sämmtlichen Versuchen **21,2** Proc.

Mit anderen Worten: durch das santoninsaure Salz wird in der ersten Stunde der Wirkung die Wärmeabgabe von Seiten des Kaninchens um ein reichliches Fünftel des normalen Betrages gesteigert.

Die temperaturerniedrigende Wirkung des Santonins beruht dem-

nach in erster Linie auf einer gesteigerten Wärmeabgabe. Dieser Satz darf wohl als sicher bewiesen gelten. Mit diesem scheinbar so einfachen Ergebnisse sind aber noch keineswegs alle Schwierigkeiten überwunden. Die erste und nächstliegende Frage, ob zwischen dem Grade der Wärmeabgabesteigerung und der Intensität der temperaturerniedrigenden Wirkung ein deutlicher Parallelismus besteht, lässt sich leider nicht entscheiden, da sich der Verlauf der Temperaturbewegung während des Versuches nicht feststellen lässt und da ausserdem unser Calorimeter ein wenig als Wärmekasten wirkt, so dass die Abnahme der Körpertemperatur geringer wird, als sie es bei dem in freier Luft befindlichen Thiere wäre.

Wichtig ist jedenfalls, dass auch diese Versuche beweisen, dass die Erhöhung der Wärmeabgabe eine primäre Wirkung des Natrium santoninicum ist, die völlig unabhängig von den Krämpfen auftritt.

Weiter fragt es sich: wodurch wird diese Erhöhung der Wärmeabgabe bedingt? und ferner: reicht sie allein hin, um die Erniedrigung der Körpertemperatur zu erklären? Würde auch bei einem normalen Thiere, dessen Wärmeabgabe man plötzlich um $\frac{1}{5}$ steigerte, eine entsprechende Abnahme der absoluten Temperatur eintreten? Würde das Thier nicht zu reguliren bemüht sein und darf man nicht annehmen, dass das Gift, abgesehen von der Steigerung der Wärmeabgabe, zugleich auch die Fähigkeit des Körpers zur richtigen Wärmeregulirung beeinträchtigt? Wir kommen auf diese und andere Fragen am Schluss unserer Mittheilung eingehender zurück.

II. Versuche mit Natrium santonicum.

Die mit Natr. santonic. ausgeführten Versuche gliedern sich gleichfalls in einfache Messungsversuche, in solche mit dem Thermostaten und in calorimetrische Versuche. Die ersten beiden Versuchsreihen lieferten indess nicht so anschauliche Ergebnisse wie bei dem zuvor angewendeten Gifte. Die von uns benutzten Handelspräparate (Merck und Gehe) der recht kostspieligen Substanz wirkten überhaupt schwächer als das Natr. santoninicum: so zeigten Dosen von 2,5 Natr. santonic. bei einem 2390 g schweren Kaninchen so gut wie gar keine Wirkung, und selbst bei jüngeren Thieren waren die Resultate unbedeutend. Es bewirkten 1,5 Natr. santonic. bei einem 756 g schweren Kaninchen eine Senkung von 0,3° C., 1,6 bei einem 490 g schweren einen Abfall von 0,6° C., 1,7 bei einem 850 g schweren eine Abnahme von 0,5° C., 1,75 bei einem 490 g schweren ein Absinken von 0,75° C., während 2,0 bei demselben Versuchsthiere binnen

2 Stunden die Temperatur zwar um 2,6° C. erniedrigten, aber auch den Tod herbeiführten.

Infolgedessen benutzten wir nunmehr Meerschweinchen: auch hier blieb 1,0 fast wirkungslos, 1,5 erniedrigten um 1,4° C., 2,0 sogar um 5° C., doch ging im letzteren Falle das Thierchen zu Grunde. Die Grenzdosis lag also etwa bei 1,75 g und theilen wir im Folgenden zwei mit dem Wärmekasten angestellte Versuche ausführlicher mit.

41. Versuch. Männliches Meerschweinchen, 617 g schwer.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
10 h. 45 m.	39,6	Zimmertemperatur = 15° C.
11 h. 25 m.	39,7	
11 h. 30 m.	—	Injection von 1,75 Natr. santonic. subcutan.
11 h. 50 m.	39,0	Thier sehr ängstlich und erregt.
12 h. — m.	38,7	
12 h. 20 m.	38,1	Thier in den Thermostaten (27° C.) gesetzt.
12 h. 40 m.	37,9	
1 h. — m.	37,7	
1 h. 40 m.	37,5	
2 h. 30 m.	37,2	
3 h. 15 m.	37,0	
3 h. 50 m.	37,6	
4 h. 50 m.	37,4	Thier bleibt nun eine halbe Stunde ausserhalb des Kastens.
5 h. 20 m.	36,7	Thier wieder eingesetzt.
5 h. 45 m.	37,05	
6 h. 05 m.	37,0	
6 h. 30 m.	37,2	Thier wird aus dem Kasten genommen.
6 h. 55 m.	36,5	
7 h. 30 m.	36,4	Versuch abgebrochen. Am folgenden Tage ist die Temperatur 38,9°, das Thier ziemlich munter, aber doch noch angegriffen.

42. Versuch. Dasselbe Meerschweinchen.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
1 h. 15 m.	39,5	
1 h. 25 m.	39,5	
1 h. 35 m.	39,4	
1 h. 40 m.	—	Subcutane Injection von 1,75 Natr. santonic.
2 h. — m.	38,95	
2 h. 20 m.	38,2	
2 h. 30 m.	37,8	
2 h. 35 m.	—	Thier in den Thermostaten (30° C.) gesetzt.
3 h. — m.	37,5	
3 h. 15 m.	37,5	
3 h. 45 m.	37,2	
4 h. 15 m.	37,4	
4 h. 45 m.	37,1	
5 h. — m.	37,0	
5 h. 35 m.	37,3	
5 h. 40 m.	—	Krampfanfall.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
5 h. 50 m.	37,85	Fast ununterbrochen Anfälle.
6 h. 05 m.	37,9	Das Thier bleibt nun 1/4 Stunde ausserhalb des Kastens, doch dauern die Krämpfe an.
6 h. 20 m.	36,35	Thier wieder eingesetzt.
6 h. 35 m.	36,1	
6 h. 50 m.	36,6	Weitere Krämpfe, die trotz künstl. Athmung zum Tode führen.

In beiden Versuchen wurde das Thier nach einem Temperaturabfall von 1,6° C. in den Thermostaten gesetzt und beidemale erfolgte (abweichend vom Natr. santoninic.) trotz der weit höheren Temperatur der Umgebung doch noch eine weitere erhebliche Senkung (von 1,1 resp. 0,75° C.). Dann erst machte sich ein langsames Wiederansteigen der Körpertemperatur geltend. Wurden die Thiere nun an die kühle Zimmerluft gebracht, so erfolgte sofort wieder eine neue Senkung (um 0,7 resp. 1,55° C.). Es gewinnt demnach den Anschein, als ob hier die gesteigerte Wärmeabgabe nicht das einzige ursächliche Moment für die temperaturerniedrigende Wirkung bilde, jedenfalls die Wärmeregulirung in höherem Grade gestört sei, als bei der Wirkung des santoninsauren Salzes. Ob dieser Unterschied ein qualitativer oder nur ein quantitativer ist, dürfte schwer zu entscheiden sein; es ist immerhin zu berücksichtigen, dass wir es hier mit einem viel kleineren und empfindlicheren Thiere zu thun haben.

Calorimetrische Versuche.

Die Versuche wurden mit dem kleineren Calorimeter ausgeführt, und zwar war dasselbe vom 45. Versuche an mit einem Filzplattenbelag versehen. Es wurden durchweg zwei metastatische Thermometer benutzt.

43. Versuch. Meerschweinchen, 580 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 19 m.	0,99	1,02	18,2	Thier eingesetzt, in isolirendem Käfig auf Holzplatte.
4 h. 49 m.	1,30	1,34	18,3	
5 h. 19 m.	1,62	1,69	18,1	
5 h. 49 m.	1,78	1,86	18,0	
1 1/2 Stunde	+0,79° C.	+0,84° C.	−0,2° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:

in der 1. halben Stunde = 0,315° C.
in der 2. halben Stunde = 0,335° C.
in der 3. halben Stunde = 0,165° C.
in 1 1/2 Stunde = 0,815° C.

44. Versuch. Dasselbe **Meerschweinchen. Vergiftungsversuch.** 4 h. 35 m. Injection von 1,5 **Natr. santonic.**

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmerwärme	Bemerkungen
	I	II		
4 h 37 m.	0,72	0,44	17,3	Thier eingesetzt, wie oben, mit isolirtem Käfig.
5 h. 07 m.	1,04	0,88	17,3	
5 h. 37 m.	1,61	1,50	17,5	
6 h. 07 m.	1,96	1,82	17,45	Thier stets ruhig.
1 ½ Stunde	+1,24° C.	+1,38° C.	+0,15° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,38° C.
in der 2. halben Stunde = 0,595° C.
in der 3. halben Stunde = 0,335° C.
in 1½ Stunde = 1,31° C.

Normalversuch = 0,815° C.
Vergiftet = 1,31° C. oder mehr 0,495° C.,
also **Steigerung der Wärmeabgabe** beim vergifteten Thiere um 60,7 Proc.

45. Versuch. **Kaninchen**, 2100 g schwer. **Normalversuch.**

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmerwärme	Bemerkungen
	I	II		
3 h. 45 m.	2,87	2,34	17,7	Thier eingesetzt auf Holzplatte, ohne Käfig.
4 h. — m.	3,45	2,86	17,8	
4 h. 15 m.	4,27	3,57	17,8	
4 h. 30 m.	4,85	4,16	17,8	
4 h. 45 m.	5,26	4,62	17,85	
1 Stunde	+2,39° C.	+2,28° C.	+0,15° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,315° C.
in der 2. halben Stunde = 1,02° C.
in einer Stunde = 2,335° C.

46. Versuch. Dasselbe **Kaninchen. Vergiftungsversuch.** 4 h. 25 m. Injection von 1,7 **Natr. santonic.**

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmerwärme	Bemerkungen
	I	II		
4 h. 30 m.	2,26	1,78	17,2	Thier eingesetzt, wie oben, auf Holzplatte, ohne Käfig.
4 h. 45 m.	2,87	2,24	17,2	
5 h. 10 m.	3,94	2,94	17,2	Thier sitzt ganz ruhig unmittelbar in der Nähe von Thermometer I,
5 h. 15 m.	4,67	3,57	17,2	
5 h. 50 m.	5,23	4,02	17,2	
1 Stunde	+2,97° C.	+2,24° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,42° C.
in der 2. halben Stunde = 1,185° C.
in einer Stunde = 2,605° C.

Normalversuch = 2,335° C.
Vergiftet = 2,605° C. oder mehr 0,270° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 11,6 Proc.

47. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 50 m.	2,26	1,75	17,1	Thier eingesetzt, wie oben, auf Holzplatte, ohne Käfig.
4 h. 05 m.	2,75	2,22	17,2	
4 h. 20 m.	3,66	3,06	17,1	
4 h. 35 m.	4,25	3,68	17,1	
4 h. 50 m.	4,67	4,10	17,1	
1 Stunde	+2,24° C.	+2,35° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,355° C.
in der 2. halben Stunde = 1,025° C.
in einer Stunde = 2,38° C.

48. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
3 h. 33 m. Injection von 1,2 Natr. santonic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 35 m.	2,07	1,57	17,2	Thier eingesetzt, wie oben, auf Holzplatte, ohne Käfig.
3 h. 50 m.	2,69	2,20	17,1	
4 h. 05 m.	3,60	3,05	17,1	
4 h. 20 m.	4,32	3,76	17,2	Sitzt völlig ruhig.
4 h. 35 m.	4,86	4,27	17,2	
1 Stunde	+2,79° C.	+2,70° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,505° C.
in der 2. halben Stunde = 1,24° C.
in einer Stunde = 2,745° C.

Normalversuch = 2,38° C.
Vergiftet = 2,745° C. oder mehr 0,365° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 15,3 Proc.

49. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 50 m.	1,70	1,22	16,7	Thier eingesetzt, in isolirendem Drahtkäfig auf Holzplatte.
5 h. 20 m.	2,53	1,87	16,7	
5 h. 35 m.	3,24	2,44	16,7	
5 h. 50 m.	3,78	2,99	16,8	
1 Stunde	+2,08° C.	+1,77° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,74° C.
in der 2. halben Stunde = 1,185° C.
in einer Stunde = 1,925° C.

50. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 35 m.	1,79	1,30	17,0	Thier eingesetzt, aber ohne Käfig auf Holzplatte mit Holzgehege.
4 h. 50 m.	2,15	1,56	17,1	
5 h. 05 m.	2,77	2,07	16,9	
5 h. 20 m.	3,38	2,64	16,8	
5 h. 35 m.	3,86	3,09	17,0	
1 Stunde	+2,07° C.	+1,79° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,875° C.
in der 2. halben Stunde = 1,055° C.
in einer Stunde = 1,93° C.

51. Versuch. Dasselbe Kaninchen (2100 g). Vergiftungsversuch.
3 h. 39 m. Injection von 1,7 Natr. santonic. (Gehe).

Zeit	Metastat. Thermometer I	II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 40 m.	1,38	0,85	16,6	Thier eingesetzt, wie in Versuch 50.
3 h. 55 m.	1,82	1,14	16,7	
4 h. 10 m.	2,60	1,81	16,7	
4 h. 25 m.	3,24	2,45	16,6	Sitzt völlig ruhig; keine Krämpfe.
4 h. 40 m.	3,73	2,94	16,6	Rectaltemperatur normal: 39,1°, nach dem Versuche 38,6° C.
1 Stunde	+2,35° C.	+2,09° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,09° C.
in der 2. halben Stunde = 1,13° C.
in einer Stunde = 2,22° C.

Normalversuch = 1,93° C.
Vergiftet = 2,22° C. oder mehr 0,29° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 15,0 Proc.

52. Versuch. Kaninchen, 1870 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 08 m.	2,04	1,56	16,6	Thier eingesetzt, wie oben, auf Holzplatte mit Holzgehege.
4 h. 23 m.	2,20	1,57	16,6	
4 h. 38 m.	2,72	1,94	16,7	
4 h. 53 m.	3,25	2,40	16,6	
5 h. 08 m.	3,68	2,81	16,7	
1 Stunde	+1,64° C.	+1,25° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,53° C.
in der 2. halben Stunde = 0,915° C.
in einer Stunde = 1,445° C.

53. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 13 m.	2,67	2,22	17,4	Thier eingesetzt, wie oben, auf Holzplatte mit Holzgehege.
4 h. 28 m.	2,82	2,28	17,5	
4 h. 43 m.	3,25	2,57	17,5	
4 h. 58 m.	3,61	2,88	17,5	
5 h. 13 m.	4,11	3,25	17,6	
1 Stunde	+1,44° C.	+1,03° C.	+0,2° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,465° C.
in der 2. halben Stunde = 0,77° C.
in einer Stunde = 1,235° C.

54. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
3 h. 53 m. Injection von 1,7 Natr. santonic.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 56 m.	2,67	2,16	17,5	Thier eingesetzt, wie oben. Leichte Zuckungen, keine Krämpfe.
4 h. 11 m.	3,00	2,36	17,6	
4 h. 26 m.	3,68	2,84	17,5	
4 h. 41 m.	4,26	3,35	17,5	Rectaltemperatur normal: 39,3°, nach dem Versuche 38,5° C.
4 h. 56 m.	4,71	3,78	17,5	
1 Stunde	+2,04° C.	+1,62° C	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,845° C.
in der 2. halben Stunde = 0,985° C.
in einer Stunde = 1,83° C.

Normalversuch (im Mittel) = 1,34° C.
Vergiftet = 1,83° C. oder mehr 0,49° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 36,5 Proc.

Ein Ueberblick über die obigen calorimetrischen Versuche zeigt uns, dass auch das Natr. santonic. als primäre, von der krampferregenden völlig unabhängige Wirkung eine deutlich nachweisbare Steigerung der Wärmeabgabe bei den Pflanzenfressern veranlasst. Die Steigerung beträgt beim Kaninchen während der ersten Stunde der Wirkung im Durchschnitt aller Versuche 19,6 Proc., also nahezu ein Fünftel der normalen, während sie sich in dem Versuch an dem viel kleineren Meerschweinchen noch als weit beträchtlicher erwies. Ein Parallelismus zwischen dem Grade dieser Steigerung und der Abnahme der absoluten Körpertemperatur lässt sich bei den Kaninchenversuchen mit dem Natr. santonicum freilich noch weniger als mit dem N. santoninicum nachweisen, und es liegt hier noch näher als dort, die oben schon aufgeworfene Frage zu wiederholen, ob die Steigerung der Wärmeabgabe die einzige Ursache der temperaturerniedrigenden Wirkung ist oder ob das Gift nicht zugleich noch die Fähigkeit des Organismus zur richtigen Wärmeregulirung beeinträchtigt. Entscheiden lässt sich diese Frage vorläufig mit Sicherheit noch nicht, wenn man auch geneigt sein wird, eine gleichzeitige Störung der Wärmeregulirung anzunehmen.

Jedenfalls steht soviel fest, dass die Santoninpräparate die Wärmeabgabe der damit vergifteten Thiere nicht unbeträchtlich steigern, und damit ist eine erheblich gesichertere Grundlage für die weiteren theoretischen Fragen gewonnen.

Wodurch ist diese Erhöhung der Wärmeabgabe bedingt? Es kann nach unseren Beobachtungen keinem Zweifel unterliegen, dass es die Erweiterung der peripheren Gefässe ist, welche die wichtigste Ursache dafür bildet. Ausserdem kann allerdings durch Erregung der Athmung auch die Wärmeabgabe von den Lungen gesteigert werden. Die vasodilatatorische Wirkung auf die Gefässe der Peripherie bildet eine der ersten Erscheinungen der Santoninwirkung; wir haben oben darauf hingewiesen, wie sicher sie mit dem Beginn des Temperaturabfalles coincidirt. Nach der

ganzen sonstigen Natur der Santoninwirkung kann diese gefässerweiternde Wirkung nur als eine erregende und höchstwahrscheinlich als eine vom Centrum ausgehende aufgefasst werden, als Folge einer Reizung von vasodilatatorischen resp. Hemmungscentren. Die Innervation der Hautgefässe folgt eben augenscheinlich anderen Gesetzen, als die der Gefässe des Körperinneren. Wenn aber die Hautgefässe sich erheblich stärker mit Blut füllen, so muss das Innere des Körpers blutärmer werden. Das haben wir bei den bezüglichen Sectionen auch stets constatiren können: die Unterleibsgefässe, namentlich im ganzen Darme, zeigten sich immer als relativ blutleer. Diese Aenderung der Blutvertheilung, die relative Anämie des Körperinnern, kann aber an und für sich der Grund sein, weshalb beim vergifteten Thier die Fähigkeit zur gehörigen Wärmeregulirung beeinträchtigt ist, und wir brauchen vielleicht gar nicht nach einer weiteren hypothetischen Wirkung zu suchen. Wenn man bei einem gesunden Thiere plötzlich die Wärmeabgabe um $^1/_5$ steigert (durch Versetzen in ein kaltes Medium), so contrahirt es seine Hautgefässe, führt dadurch dem Innern mehr Blut zu und ist so bestrebt, die Innenwärme seines Körpers nach Möglichkeit aufrecht zu erhalten. Das mit Santonin vergiftete Thier vermag aber seine dilatirten Hautgefässe nicht zu contrahiren und daher die mehr abgegebene Wärme nicht zu ersetzen, d. h. solange nicht Krämpfe eintreten. Kommt es zu diesen, so müssen zwei entgegengesetzte Momente, die vermehrte Wärmeabgabe und die gesteigerte Wärmebildung (in den Muskeln) mit einander concurriren, und es wird darauf ankommen, welches die Oberhand gewinnt. Die temperaturerniedrigende Wirkung des Santonins muss sich um so mehr geltend machen, je kleiner und je jünger das Thier ist (und das beweisen ja auch alle unsere Beobachtungen), schon weil die Körperoberfläche relativ um so grösser, je kleiner das Thier und demnach die Steigerung der Wärmeabgabe um so beträchtlicher sein muss. Die Innentemperatur des Körpers muss selbstverständlich um so mehr sinken, je weniger das Thier den erhöhten Wärmeverlust durch entsprechende Steigerung der Wärmeproduction wieder auszugleichen vermag, und kleinere resp. jüngere Thiere sind dazu weniger im Stande als grössere resp. ältere. Es kann also sehr wohl für die temperaturerniedrigende Wirkung des Santonins eine relative Verringerung der Wärmeproduction, wie ich sie früher annahm, mit in Frage kommen, aber die letztere ist möglicherweise lediglich Folge der veränderten Blutvertheilung, die wieder durch die Reizung der vasodilatatorischen Centren für die peripheren Gefässe bedingt ist.

Erscheint so dass Verständniss für die Sachlage durch das gewonnene Ergebniss als wesentlich erleichtert, so fragt es sich weiter: wie verhält es sich mit der Deutung der von mir und meinen Mitarbeitern durch frühere Beobachtungen festgestellten antagonistischen Thatsachen? Meine damaligen Deutungsversuche muss ich, da sie auf einem sehr wichtigen Punkte von einer falschen Voraussetzung ausgingen, wenigstens zum Theil als verfehlt bezeichnen. Wir wissen jetzt sicher, dass das Santonin die Wärmeabgabe nicht unbeeinflusst lässt, geschweige denn erniedrigt, sondern steigert. Die antagonistischen Thatsachen, um die es sich hier handelt, sind die folgenden: 1. combinirt man das Santonin mit der Narkose (am wirksamsten Amylenhydrat), so addiren sich die beiden temperaturerniedrigenden Wirkungen und man erhält derartig subnormale Temperaturen, wie sie sonst wohl selten zur Beobachtung kommen (beim Kaninchen Abnahmen um 13° C. und darüber!). — 2. Combinirt man das Santonin mit dem Cocaïn, so wird die temperaturerniedrigende Wirkung des ersteren durch Cocaïn aufgehoben und es tritt meist eine leichte Steigerung der Innenwärme, wie durch das Cocaïn allein ein. — 3. Combinirt man das Cocaïn mit der Narkose, so wird die temperatursteigernde Wirkung des ersteren aufgehoben und es tritt Temperaturabfall ein, wie durch die Narkose allein.

Die erste Thatsache lässt sich auf Grund unseres jetzigen Wissens relativ am leichtesten verstehen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Temperaturabnahme in der Narkose hauptsächlich auf einer Verminderung der Wärmebildung beruht, wenngleich im Beginn der Wirkung auch eine Steigerung der Wärmeabgabe eintreten kann. Hat man bei einem Thiere durch Amylenhydrat oder ein ähnlich wirkendes Gift die Temperatur herabgesetzt und bringt das Thier nun in einen Wärmekasten, so steigt die Temperatur nur wenig an, bleibt vielmehr auf einem subnormalen Stande. Bekanntlich wird auch in der Narkose weniger Sauerstoff verbraucht und weniger Kohlensäure producirt, was sich schon durch die Unthätigkeit der Muskeln erklärt. Combinirt man das Krampfgift (Santonin) mit der Narkose, so fallen unzweifelhaft Steigerung der Wärmeabgabe und Verringerung der Wärmebildung zusammen, was zu den höchsten Graden der Temperaturerniedrigung führen muss. Daraus würde aber folgen, dass die Narkose, während sie doch die krampferregende Wirkung aufhebt, diejenige Wirkung des Santonins, durch welche es die Wärmeabgabe steigert, nicht aufzuheben vermag. Wenn letztere auf einer Erregung von vasodilatatorischen Centren für die Hautgefässe beruht, so würden also diese Centren in der

Narkose nicht gelähmt werden, wenigstens nicht von Anfang an. Es liegt vielleicht am nächsten, sie sich als Hemmungscentren zu denken, da ja auch andere Hemmungscentren, wie das für die herzhemmenden Vagusfasern, in der Narkose nicht gelähmt werden, während das eigentliche vasomotorische Centrum doch eine sehr erhebliche Beeinflussung im lähmenden Sinne erleidet. Immerhin ist es nicht ganz leicht, sich von den obwaltenden Verhältnissen ein völlig klares Bild zu machen; man müsste annehmen, dass gleichzeitig die Gefässe des Körperinnern durch die Narkose und die peripheren Gefässe durch vasodilatatorische Erregung von Seiten des Santonins erweitert sind. Es fragt sich nur, welcher Theil des Gefässsystems dann weniger stark gefüllt ist, da die Blutmenge eben doch eine begrenzte ist.

Was ferner die Thatsache anlangt, dass die temperatursteigernde Wirkung des Cocaïns durch die Narkose völlig aufgehoben wird, so könnte man a priori für wahrscheinlich halten, dass die erstere auf auf einer Steigerung der Wärmeproduction beruht, dass demnach das Narcoticum, das die Wärmebildung verringert, als eigentlicher Antagonist wirkt. Damit ist aber nicht leicht die weitere Thatsache in Einklang zu bringen, dass das Cocaïn sich wieder der temperaturerniedrigenden Wirkung des Santonins gegenüber als eigentlicher Antagonist erweist, woraus die Folgerung naheliegt, dass das Cocaïn die durch Santonin erweiterten peripheren Gefässe wieder contrahirt. Eine gefässcontrahirende Wirkung des Cocaïns ist ja, und zwar selbst als eine rein örtlich hervortretende, zur Genüge bekannt. Ich habe mich durch directe Versuche überzeugt, dass dem wirklich so ist, dass bei gleichzeitiger Cocaïnwirkung das Santonin die peripheren Gefässe nicht zu erweitern vermag und dann eben auch die temperaturerniedrigende Wirkung des letzteren ausbleibt, ein Beweis mehr, dass sie auf dieser gefässdilatirenden Wirkung in der That beruht.

Einen solchen Versuch theile ich im Folgenden in Kürze mit.

55. Versuch. Kaninchen, 1850 g schwer.

Zeit	Rectal-temperatur	Bemerkungen
11 h. — m.	38,7	
11 h. 10 m.	38,6	
11 h. 24 m.	38,6	
11 h. 38 m.	38,5	Injection von 1,0 Natr. santoninic. und 0,05 Cocaïn muriat. subcutan.
11 h. 58 m.	38,4	
12 h. 15 m.	39,0	
12 h. 35 m.	38,8	
12 h. 47 m.	38,4	Eine Veränderung der Gefässweite und der Temperatur in den Ohren wurde während des ganzen Versuches nicht wahrgenommen.
12 h. 58 m.	38,5	
1 h. 15 m.	38,5	

Augenscheinlich wird diese gefässcontrahirende Wirkung des Cocaïns, die man sich wahrscheinlich als eine Wirkung auf die Ge-

fässwandungen selbst zu denken hat, durch die Narkose aufgehoben. Allerdings vermag das Cocaïn auch die Wärmeproduction erheblich zu steigern insofern, als es heftige Krämpfe erzeugen kann, und diese Wirkung wird selbstverständlich durch die Narkose aufgehoben.

Dann wäre also das Verhältniss der drei Agentien zu einander der Hauptsache nach das folgende: das Santonin erweitert die peripheren Gefässe und erzeugt dadurch Temperaturerniedrigung, das Cocaïn verengert die betreffenden Gefässe und hebt dadurch die Santoninwirkung auf die Temperatur auf, die Narkose erschlafft die Gefässe wieder und hebt dadurch die betreffende Cocaïnwirkung auf, da aber die Narkose zugleich die Wärmebildung reducirt, so addiren sich Narkose und Santoninwirkung und man erhält die beträchtlichsten Temperaturabfälle.

Der Annahme besonderer „thermogenetischer“ Centren mit Hemmung und Accelerirung bedarf es dann nicht, und ich muss gestehen, dass ich mehr und mehr zu der Ueberzeugung gelangt bin, dass aus den pharmakologischen Thatsachen ein sicherer Beweis für die Existenz solcher vorläufig nicht zu entnehmen ist. Ich betone das ausdrücklich, weil ich früher anderer Meinung in Betreff dieser Frage gewesen bin, ohne indess selbstverständlich diese physiologische Cardinalfrage für abgeschlossen halten zu wollen.

Zum Verständniss der temperaturerniedrigenden Wirkung des Santonins will ich schliesslich noch auf ein Moment hinweisen. Die Wirkung ist ja eine völlig unabhängige: sie tritt ein, auch ohne dass Krämpfe zu folgen brauchen, und jedenfalls frühzeitiger als die Krämpfe, wenn solche folgen. Aber es ist doch ein auffallendes Zusammentreffen, dass ein und dasselbe Mittel, ehe es durch Muskelkrämpfe eine vermehrte Wärmebildung veranlasst, die Wärmeabgabe durch Erweiterung der peripheren Gefässe steigert. Der Gedanke liegt nahe, dass doch ein innerer Zusammenhang zwischen beiden Wirkungen bestehen könnte, dass die letztere Wirkung als eine compensirende, regulirende Präventiv- und Schutzmassregel von Seiten des Organismus aufzufassen sei. Ich will diesen Gedanken mit voller Behutsamkeit als einen rein hypothetischen aussprechen, habe ich doch selbst soeben erfahren müssen, dass es gefährlich ist, sich allzu frühzeitig auf Deutungsversuche einzulassen; aber der Gedanke ist doch vielleicht werth erwogen zu werden. Es gewinnt fast den Anschein, als ob der Organismus, der von innen her abnorm geheizt zu werden droht, vorsorgend die Schleusen für den Strom der Wärmeabgabe öffne. Der Körper schützt sich auf diese Weise bis zu einem gewissen Grade auch vor der krampferregenden Wirkung, da beim Warmblüter um so leichter Krämpfe eintreten, je höher seine Temperatur ist. Unsere Beobachtungen zeigen ja auch, wieviel leichter das mit Santonin vergiftete Thier stirbt, wenn man ihm einen Aufenthalt in wesentlich höher temperirter Luft anweist und dadurch die Steigerung der Wärmeabgabe unmöglich macht. Eine Dosis des Giftes, die bei dem im kühlen Zimmer sitzenden Thiere kaum Zuckungen erzeugt, tödtet das im Thermostaten befindliche unter heftigsten Krämpfen! Auch zeigt das mit Santonin vergiftete Thier

in Bezug auf die erweiterten Ohrgefässe, die lang ausgestreckte Lage, die erregte Athmung genau dasselbe Verhalten, wie ein gesundes Thier, das von aussen her (durch Einlegen in den Wärmekasten) geheizt wird, wobei freilich der Effect in letzterem Falle nicht in einer Abnahme der Rectaltemperatur besteht. Unter der Einwirkung eines fiebererzeugenden Giftes dagegen thut der Körper im Stadium incrementi gerade das Gegentheil und etwas scheinbar Paradoxes: während er von Innen her mehr und mehr geheizt wird, contrahirt er die peripheren Gefässe und verringert so die Wärmeabgabe. Aehnlich verhält es sich bei der Cocaïnwirkung. Freilich ist es auf Grund der obigen Annahme schwer begreiflich, weshalb bei der Santoninwirkung die Wärmeabgabe auch dann gesteigert wird, wenn durch gleichzeitige Narkose dem Eintritt der Krämpfe vorgebeugt wird.

Endlich möchte ich noch davor warnen, die für das Santonin gewonnenen Resultate ohne Weiteres zu verallgemeinern und auf die Krampfgifte überhaupt auszudehnen. Erstens giebt es ja solche wie das Cocaïn, die nicht temperaturerniedrigend wirken, und sodann bedarf es selbstverständlich specieller Versuche, um zu ermitteln, ob z. B. das Pikrotoxin und das Strychnin genau auf dem gleichen Wege wie das Santonin, die Temperatur zu erniedrigen im Stande sind. Ich gedenke in einer folgenden Mittheilung mich zunächst mit dem Pikrotoxin zu beschäftigen.

Zum Schlusse erlaube ich mir die Hauptergebnisse der oben mitgetheilten Untersuchung in folgenden Sätzen zusammenzufassen: Das Santonin erniedrigt die Rectaltemperatur, wie die Versuche im Calorimeter erweisen, durch eine Steigerung der Wärmeabgabe, die wieder bedingt ist durch eine vasodilatatorische Wirkung auf die peripheren Gefässe; denn

1. die Gefässwirkung tritt constant ein und coincidirt mit dem Temperaturabfall;

2. der letztere tritt nicht ein, wenn die Steigerung der Wärmeabgabe unmöglich gemacht wird (Thermostatversuche), tritt auch

3. nicht ein, wenn die gefässerweiternde Wirkung des Santonins durch gleichzeitige Cocaïnwirkung aufgehoben wird.

Wird das Santonin in Dosen gereicht, die Krämpfe erzeugen, so werden die Verhältnisse wesentlich complicirter, zumal dann auch erheblich mehr Wärme producirt wird. Es streiten dann Potenzen von entgegengesetztem Effecte, und das Endergebniss für die Temperatur hängt von individuellen Momenten (Alter, Grösse, Art des Thieres) wesentlich ab. Bei kleinen, resp. jungen Thieren können trotz fortdauernder Krämpfe doch in hohem Grade subnormale Temperaturen andauern.

Das Santonin wirkt auf die Thiere in weit höherem Grade lebensgefährlich, wenn die vermehrte Wärmeabgabe durch einen Aufenthalt des Thieres in viel höher temperirter Luft unmöglich gemacht wird. Es fragt sich daher, ob in der gesteigerten Wärmeabgabe nicht eine Schutzmassregel des Körpers gegen die Wirkung des Krampfgiftes gesehen werden darf.

Halle, im December 1900.



XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institute der Universität Leipzig.

Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen des Antiarins.

Von

Dr. **Karl Hedbom** (Upsala, Schweden).

I. Historisches.

Bekanntlich hat Kiliani[1]*) vor Kurzem unser Wissen über das Antiarin vom chemischen Gesichtspunkte aus in eingehender Weise bereichert. Das Material, welches er untersuchte, war ihm von Professor R. Boehm zur Verfügung gestellt worden und bestand aus dem Milchsaft von zehn grossen Antiarisbäumen, eingesammelt auf Malâka von dem Forschungsreisenden Hrolf Vaughan Stevens[2]), der sich um Erforschung der Sprache, Sitten und Gebräuche der wilden Stämme auf der Halbinsel Malâka grosse Verdienste erworben hat.

In seiner eben citirten Arbeit betont Stevens, dass die wilden Stämme von Malâka ihr Gift aus verschiedenen Ingredienzien bereiten, dass aber in allen Ipoohmilchsaft enthalten ist. Er berichtet ausführlich über ein complicirtes Gift, welches das „Schwarze" genannt wird, und erwähnt eine Menge Pflanzentheile von mehr als zwanzig verschiedenen Pflanzenarten, die bei der Bereitung dieses Giftes zur Anwendung kommen. Eine grosse Zahl dieser botanisch nicht näher bestimmbaren Rinden, Wurzeln und Blätter sind in reichlichen Mengen in den Besitz des Leipziger pharmakologischen Instituts gelangt.

Wenn man von dem Ipoohbaum und der Mutterpflanze des von Santesson[3]) untersuchten, Brucin enthaltenden „Blay-Hitam", Strychnos lanceolaris[4]) absieht, so sind bei der Untersuchung dieser zahlreichen Droguen weitere wirksame, resp. giftige Bestandtheile noch nicht aufgefunden worden. Dass unter den Materialien zur

---

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Litteraturverzeichniss.

Bereitung von „Ipo" auch eine brucinhaltige Drogue vorkommt, macht eine ältere Angabe von Rosenthal[5]) erklärlich. Dieser Forscher untersuchte 2 Arten „Ipo" von Malâka, welche laut der Angabe des Dr. Jagor, der die Proben besorgt hatte, mit einander identisch sein sollten; das eine erwies sich als ein „reines Herzgift", das andere erzeugte ausserdem stark ausgeprägte Krampfphänomene. Vielleicht war die letztere dieser Proben mit Stevens' sog. „schwarzem" Gift, das sowohl Antiarin wie Brucin enthält, identisch.

Obgleich bei den Untersuchungen, über welche nachstehend berichtet werden soll, auch Ipoohgift zur Anwendung kam, so concentrirt sich doch das Hauptinteresse auf das reine Antiarin, welches Verfasser dieses Aufsatzes in reichlicher Menge von Professor Boehm erhielt, unter dessen Leitung die Arbeit im pharmakologischen Institute zu Leipzig im Sommer 1897 ausgeführt wurde.

Ehe ich zu meinen eigenen Beobachtungen und Versuchen übergehe, scheint es mir von Interesse zu sein, einen Blick auf die hierher gehörige, verhältnissmässig reichhaltige Litteratur zu werfen.

Der holländische General Cornelius Spielman[6]) scheint der erste gewesen zu sein, der von Ipoohgift schriftliche Nachrichten nach Europa mitgebracht hat. Seine Erfahrungen wurden während eines Krieges bei Macassar in Celebes um das Jahr 1670 gewonnen. Obschon es ganz klar ist, dass er in mehreren Beziehungen durch die trügerischen Geschichten der Einwohner hinter das Licht geführt worden ist, so macht doch sein kurzer Bericht einen ganz ehrlichen Eindruck. Diesem Bericht zufolge besteht das Gift aus einer von einem Baum gewonnenen Milch, mit der die Insulaner ihre Pfeile vergiften. Gegenmittel sind effectlos „contra valetudinem veneni genus, quod sine mora operatur mortem". Von Interesse ist seine Angabe, dass das Gift vom Blut herauswirke. Cleyerus behauptet sogar in seiner Vorrede zum Rapport des Generals, dass das Gift baldigst („velocissime") das Herz erreicht und dadurch den Tod herbeiführt.

Auch Kaempfer[7]) theilt verschiedene merkwürdige Sachen vom „Ipu"-Baume mit, welche er von den Eingeborenen auf Celebes gehört hat, u. a. dass Vögel, welche über einen solchen „Ipu"-Baum fliegen, todt herunterfallen. Er kann sich indessen nicht eines gewissen Zweifels erwehren, da er unmittelbar darauf hinzufügt: „Quis autem veri quicquam ex Asiaticorum ore referat, quod figmentis non implicetur?"

Der berühmte Rumphius[8]) theilte im Herbarium Amboinense eine Abbildung von einem Zweige des Baumes mit, welchen er Arbor

toxicaria, Ipo, nennt und mit „macassarsche Gift-Boom" übersetzt. Diese Abbildung ist indess nicht weiter erläuternd, und eine Abbildung von der Frucht des Baumes, die er auch beifügt, ist sicherlich ganz falsch. In der Natur selbst hat Rumphius wahrscheinlich niemals den Baum gesehen.

Foersch[9]), „Chirurgus quidam inferioris ordinis", wie Blume ihn nennt, theilte zu Ende des vorigen Jahrhunderts nach einem kurzen Aufenthalt auf Java die unglaublichsten Märchen von dem Baume und seiner Gefährlichkeit mit.

Erasmus Darwin[10]), Charles Darwin's Grossvater, angeregt von Foersch, schrieb über den Baum poetisch und nannte ihn „The Hydra-Tree of death."

Die Dissertation über Arbor toxicaria, welche Climeloeus[11]) unter Thunberg's Präsidium 1788 in Upsala vertheidigte, gründet sich zumeist auf Rumphius' Angaben, enthält viele Fabeln und hat nicht dazu beigetragen, unsere Kenntnisse in dieser Frage zu erweitern.

Martius[12]) sammelte Ende des vorigen Jahrhunderts die vorliegenden Nachrichten von dem Giftbaume. Greshoff[13]), der neulich in einer Arbeit auf die alten Märchen über den Ipoohbaum anspielt, bricht mit Recht in die Worte aus: „Von keinem Baum in der Welt ist so viel gelogen worden, wie von Antiaris toxicaria."

Coquebert[14]): „Fabulas refutare conatus, sed haesitavit."

Anfangs dieses Jahrhunderts aber scheint ein nüchternernes Studium des Ipoohgiftes zu Ehren gekommen zu sein.

Zuerst theilt Deschamps[15]) in einem kleinen Touristenessay einige Notizen über das Pfeilgift mit, welche vielleicht etwas übertrieben, aber doch ganz frei von Fabeln sind. Er schreibt: „J'ai vue tuer de cette manière un singe sur un arbre. Il reçut le trait empoisonné dans la partie charnue de la cuisse; il poussa un cri et tomba mort à nos pieds."

Unsere genaueren Kenntnisse von dem Ipoohbaum und dem von dessen Milchsaft bereiteten Pfeilgift beginnen mit Leschenault[16]). Dieser französische Forschungsreisende, welcher dem Ipoohbaum seinen wissenschaftlichen Namen gegeben hat, Antiaris toxicaria, hielt sich mehrere Jahre auf Java auf (von 1805 an) und gab nach seiner Heimkehr eine vortreffliche, von guten Figuren illustrirte Beschreibung des Baumes heraus. Alle Geschichten über eine von dem Baume ausgehende giftige Ausdünstung, verhängnissvoll für jegliches organisches Leben auf grosse Entfernungen rund um denselben, verweist er für immer in das Gebiet der Fabel.

Leschenault brachte auch Ipoohgift nach Hause mit, und mit diesem führten Delisle und Magendie[17]) zum ersten Male in Europa verschiedene Thierversuche aus.

Weit wichtiger als diese sind jedoch die Experimente mit Upas-Antiargift, über welche Brodie[18]) im Jahre 1811 berichtete.

Es ergab sich aus seinen Versuchen an Hunden, Katzen und Kaninchen, dass das in eine Wunde gebrachte Upas-Antiar den Tod dadurch hervorbrachte, dass es „das Herz für den Reiz des Blutes unempfindlich machte“ und den Blutumlauf hemmte.

Das Herz schlug schwach und unordentlich, bevor weder „die Verrichtungen des inneren Sinnes“, noch das Athmen zu leiden schienen. Die gleichzeitig auftretenden Convulsionen waren nur als secundäre Folgen zu betrachten.

Jetzt folgt eine ganze Reihe von Autoren, die sich nur mit den ohne weitere Hilfsmittel zu beobachtenden Symptomen beschäftigen, wie Schnell[19]), Horsfield[20]), Emmert[21]), Pelletier und Caventon[22]), Witting[23]), Breton[24]), Meyer[25]), Mulder[26]), van Hasselt[27]). Nach Horsfield, der an vielen verschiedenen Thieren, sogar an Affen und Büffeln, experimentirt hat, bezieht sich die Wirkung des „Antschar“ vorzüglich auf das Gefässsystem.

Schnell leitete die Symptomenreihe von der Affection des Rückenmarks durch das vergiftete Blut her.

Witting schrieb chemisch über beide Sorten Upas. Er nimmt die Gegenwart von Strychnin in dem von ihm untersuchten Upas-Anthiar an.

Meyer schreibt: „Das Anschar-Gift bewirkt hauptsächlich klonische Krämpfe und kommt in seiner Wirkung sehr nahe mit der der Coriaria myrtifolia überein.“

van Hasselt rechnet gleichwie Schnell das Upas-Antiar zu den Rückenmarksgiften, „jedoch nicht zu den tetanischen“. Auch er sah anfängliches Auftreten klonischer Krämpfe.

Bevor wir den Bericht über diesen älteren Theil der hierhergehörigen Litteratur abschliessen, müssen wir auch Blumes[28]) Prachtwerk „Rumphia“ erwähnen, in welchem der für die Naturgeschichte dieses merkwürdigen Baumes Interessirte alle wünschenswerthen Auskünfte findet, und wo auch schöne Bilder von dem Baume und seinen Theilen zu sehen sind. Durch Blume weiss man auch, dass der Baum eine, wie es scheint, ganz ungiftige Varietät hat: Antiaris innoxia.

Blume behandelt auch die ältere wissenschaftliche Geschichte des Baumes ausführlich und kritisch und giebt desgleichen eine sehr

hübsche Darstellung von den allgemeinen Wirkungen des Ipoohgiftes auf den Organismus. Auch auf Greshoff's [13]) oben citirte schöne Arbeit kann der botanisch Interessirte sehr wohl verwiesen werden.

Um die Zeit, von welcher zuletzt die Rede war (1820—30er Jahre), hatte bereits die Arbeit begonnen, welche sich die Aufgabe gestellt hatte, der chemischen Zusammensetzung der Droguen und Gifte näher zu kommen. Auch das Ipoohgift wurde bald Gegenstand solcher Untersuchungen.

Nachdem erst Pelletier und Caventou [22]) eine Reihe Vorarbeiten ausgeführt hatten, gelang es Mulder [26]) aus dem Pfeilgifte einen krystallinischen Körper zu isoliren, welchem er den Namen Antiarin gab. Mulder überzeugte sich davon, dass der von ihm dargestellte Körper der Träger der toxischen Eigenschaften des Pfeilgiftes war. Er schreibt: „Das Antiarin ist der einzige wirksame Stoff des Upas-Antiar. Reines Antiarin ist nicht wirksamer als das Upas selbst. Es ist absolut tödtlich, selbst wenn es in kaum bemerkbaren Theilchen in den thierischen Körper gebracht wird.“ Er sah den von ihm entdeckten Körper als einen Bitterstoff an. Die glykosidische Natur des Antiarins wurde viel später von De Vrij und E. Ludwig [29]) erwiesen.

Nach einer Mittheilung von H. Wefers Bettink [30]) in Utrecht giebt es im Ipoohgifte drei wirksame Bestandtheile, das krystallinische Antiarin und zwei amorphe Körper, Oepain und Toxikarin. Näheres über diese Untersuchung kenne ich nicht.

Unter den mehr exact experimentellen Arbeiten über das Upasgift seien hier zuerst erwähnt die Untersuchung von Kölliker [31]). Er studirte erstens die Herzlähmung und fasste sie als die Ursache der folgenden Lähmung des Nervensystems auf, wies auch die lähmende Wirkung des Antiars auf die willkürlichen Muskeln nach u.s.w.

Kölliker machte auch Versuche, mit 0,5 procent. Kochsalzlösung das Gift aus den vergifteten Muskeln herauszuwaschen, was ihm auch in Bezug auf die Muskeln im Allgemeinen gelang, hinsichtlich des Froschherzens aber nur einmal auf 40.

Gleichzeitig mit Kölliker kam Sharpey [32]) in England zu demselben Resultat.

Pelikan und Magron [33]) constatirten die Aehnlichkeit in den Wirkungen zwischen dem Upas-Antiargifte und dem Antiarin (Mulder).

Pelikan [34]) bestätigte, dass die eigenthümliche Wirkung auf das Herz unabhängig vom Nervensystem stattfand. Ein durch Ligatur vor dem Gifte geschützter Schenkel reagirte noch lange sowohl direct

als reflectorisch. Pelikan sah im Gegensatz zu Kölliker hier und da Convulsionen bei den Versuchsthieren ausbrechen.

Die Versuche, welche Pelikan und Kölliker[35]) ein Jahr später gemeinschaftlich über Upas-Antiar anstellten, bestätigten die Angabe Kölliker's über die lähmende Wirkung des Antiars auf die Muskelsubstanz. In einigen Fällen kam die Giftlösung mit den Muskeln in directe Berührung; in anderen Fällen brachte das Antiar vom Blute aus denselben Effect hervor.

Dybkowsky und Pelikan[36]) verglichen die Wirkungen des Upas-Antiar mit verschiedenen anderen, ähnlich wirkenden Herzgiften und beschrieben sehr genau den Verlauf der Antiarwirkung auf das Froschherz. Sie meinen, dass der Lähmung oft eine starke Erregung der Herznerven vorhergeht. Die Kammerperistaltik und die Halbirung des Herzrhythmus haben sie beobachtet. Den Herzstillstand fassten sie als die Folge einer Lähmung auf.

Vulpian[37]) studirte das Verhalten des Froschherzens bei combinirter Vergiftung mit Upas-Antiar und Curare.

Neufeld[38]) deutete den Stillstand des Herzens bei Antiarinvergiftung als einen Herztetanus. Vagusreizung zeigte sich ohne Einfluss auf das vergiftete Herz. Es gelang ihm auch nicht, durch die Stannius'sche Ligatur die Wirkung des Antiarins aufzuheben. Dies gelang ihm aber durch combinirte Vergiftung mit Blausäure. Auf diese interessanten Versuche komme ich später nochmals zurück.

L. Rosenthal[5]), welcher theils mit Upasgift und theils mit Ludwig's Antiarin arbeitete, kam durch seine Untersuchungen zu dem Resultat, dass die Wirkungen von beiden vollständig identisch sind und bezeichnet sie als reine Herzgifte.

Liovene[39]) sah bei Antiarvergiftung die Lymphherzen des Frosches stille stehen. Das Rückenmark verliert schneller seine Reizbarkeit als nach der Unterbindung des Herzens eines gesunden Frosches. Also, es können die späteren Folgen der Vergiftung nicht ausschliesslich von der Lähmung der Herzthätigkeit abhängen.

Braidwood[40]) untersuchte das Pfeilgift „Dajaksch“ aus Borneo, welches mit dem Upas-Antiar identisch sein soll. Seine Angaben stimmen mit denjenigen von Rosenthal überein. Bei ihm wird zuerst der Unterschied in der Form des terminalen Herzstillstandes bei verschiedenen Thierklassen hervorgehoben: bei Warmblütern Stillstand in der Diastole, bei Kaltblütern in der Systole.

Alfermann[41]), der unter Nasse's Leitung experimentirte, sah sowohl bei Fröschen als bei Warmblütern als erstes Symptom einen vermehrten Herzschlag auftreten. Bei Säugethieren fand er

eine Steigerung des Blutdruckes und der Pulsationen des Herzens. Der Stillstand des Herzens ist nach ihm nicht Folge einer Vagusreizung, sondern das Antiargift wirkt in erster Hand auf die Herzganglien.

O. Nasse[42]) stellte mit Upas-Antiar Versuche an, um dessen Wirkungen an der Darmbewegung bei Säugethieren zu studiren. Er fand, dass das Gift zunächst eine erhöhte Thätigkeit des Darmcanals zur Folge hatte, „wenn sich auch nicht leugnen liess, dass für einen Theil derselben in der aufgehobenen Circulation die Ursache zu suchen war."

Valentin[43]) hat bekanntlich über Pfeifgifte mehrere Abhandlungen, besonders über Curare und Antiarin, geschrieben. Bei ihm findet man zum ersten Male eine Angabe über eine bestimmte, minimale Letaldosis für den Frosch. Als solche bezeichnet er $^{1}/_{300}$ mg Antiarin. Das Antiarin lässt nach ihm die Reizbarkeit der Nerven und besonders der Muskeln (mit grosser Schnelligkeit) vollkommen zu Grunde gehen. Häufig sieht man aber auch eine erste Stufe erhöhter Empfänglichkeit.

Valentin[44]) hat ferner eudiometrisch nachgewiesen, dass das Antiarin die Aufnahme des Sauerstoffs herabsetzt. Die Verminderung der Sauerstoffaufnahme fällt nicht mit dem Mangel des Blutlaufes, sondern mit dem allmählichen Verluste der Muskelerregbarkeit zusammen.

v. Bezold und Hirt[45]) behaupten, dass das Antiarin in grossen Dosen ebenso wie Veratrin auf die Muskeln wirkt.

Buchheim und Eisenmenger[46]) zeigten jedoch, dass man bei der Antiarinvergiftung die eigenthümlichen Curven, welche ein veratrinvergifteter Muskel ergiebt, vollständig vermisst.

Josef Müller[47]) arbeitete unter Valentin's Leitung theils mit Antiarsaft, theils mit dem Ludwig'schen Antiarin und kam zu dem Resultate, dass das Gift nicht bloss auf das Herz, sondern auch unmittelbar schädlich auf das centrale (und das peripherische) Nervensystem und die Muskelmasse wirkt.

C. von Schroff jun.[48]) stellte mit Ludwig's Antiarin zahlreiche Blutdruckversuche an warmblütigen Thieren nach vorhergegangener Curaresirung an. Er hob hervor, dass das Antiarin sowohl vor als nach Abtrennung des Halsmarkes den Blutdruck steigert, wobei auch eine Erhöhung des Gefässtonus mitwirkt, dass dieses Gift andererseits auch die Erregbarkeit der peripheren Enden der hemmenden Vagusfasern herabsetzt u. s. w.

Die neueste Zeit ist an Antiarinlitteratur arm gewesen, wahr-

scheinlich eine Folge der verhältnissmässig schweren Erreichbarkeit des Materiales. Doch finden sich in pharmakodynamischen Abhandlungen, welche die Körper der Digitalinreihe betreffen, einzelne Angaben über das Antiarin.

So kamen Kobert[49]) und sein Schüler H. Thomson[50]) bei Durchströmungsversuchen an überlebenden Organen zu dem Resultat, dass das Antiarin zu einer Reihe von Körpern gehörte, „die sehr intensiv und sehr nachhaltig verengend auf die Gefässe der verschiedensten Organe" sowohl von Warmblütern als von Kaltblütern wirkten.

Cushny[51]) schliesslich fand das Antiarin nebst dem Strophanthin als die stärksten der von ihm untersuchten Körper, d. h. betreffend das Vermögen, den Herzvagus zu reizen und den Herzmuskel zu stimuliren — stärker als z. B. das Digitalin.

II. Eigene Untersuchungen mit reinem Antiarin.

1. Das allgemeine Wirkungsbild.

Das allgemeine Wirkungsbild des Antiarins wurde an Katzen, Kaninchen, Tauben und Fröschen geprüft. Obgleich die Symptome der Antiarinwirkung schon vielmals beschrieben worden sind, werde ich doch die von mir beobachteten Erscheinungen hier kurz erwähnen, weil sie unter dem Einfluss des reinsten bis jetzt dargestellten Antiarins hervortraten. Das Gift wurde subcutan beigebracht. Die angewandten Lösungen des Glykosides waren schwache Wasserlösungen, entweder frisch bereitet oder nur einige Tage alt.

Säugethiere. An Katzen traten sehr bald Erbrechen und Diarrhoe, sowie wiederholte Harnentleerungen auf, die Fäces waren zuweilen blutig. Kurz vor dem Tode kamen noch Krämpfe, sogar Opisthotonus dazu. Ein kleines Kaninchen zeigte abwechselnd beschleunigte und langsame, tiefe Athmung, später in ausgesprochene Dyspnoe übergehend. Verhältnissmässig früh, während das Herz noch ganz gut arbeitete, stellte sich deutliche, immer mehr überhandnehmende Parese ein. Auch Speichelfluss wurde beobachtet. Zuletzt fing das Herz an, immer schwächer und unregelmässiger zu schlagen und nach einigen schwachen Krampfbewegungen starb das Thier an Erstickung.

Vögel. Die von Stevens und anderen Autoren behauptete geringe Empfänglichkeit gewisser Vögel dem Antiarin gegenüber kann ich für Tauben nicht bestätigen; im Gegentheil riefen schon kleine Gaben des Giftes starke Intoxicationserscheinungen und sogar den Tod hervor. Unter den Symptomen war zuerst eine gewisse

Schwäche mit Wackeln beim Stehen und Gehen, Zittern u. dgl., zu bemerken. Bald traten auch starke Reizerscheinungen vom Magen und Darm, wiederholtes Erbrechen und Diarrhoe auf. Dann folgte mühsame Athmung, das Thier fiel um und starb bald, zuweilen nach schwachen Krämpfen.

Kaltblüter. An Fröschen traten ausser den Herzerscheinungen, wovon mehr unten, bald eine gewisse Trägheit und Unbeholfenheit auf, die sich zur allgemeinen Lähmung, zuweilen bei noch erhaltener Herzthätigkeit, entwickelte. Mitunter wurden Krämpfe, auch bei bestehender Circulation, beobachtet. Temporarien und Esculenten wiesen dieselben Symptome auf; nur waren jene (eigentlich ihre Herzen) viel empfindlicher als diese gegen das Antiarin.

Ueber die Toxicität des Antiarins für verschiedene Thiere geben meine Versuche gewisse Anhaltspunkte, wie aus folgenden Zahlen hervorgeht.

Tabelle I.
Letalgabe bei verschiedenen Thieren.

Thier	Körpergewicht in g	Giftgabe in mg	Tod nach	Letalgaben mg pr. Kilo
Katze	1,600	0,5	48 Minuten	**0,31**
=	3,100	1,0	1 Std. 47 Min.	**0,32**
=	2,600	0,4 (2 Gaben)	lebte	—
Kaninchen	1,000	1,0	1 Std. 52 Min.	**1,0**
Taube	370	0,5	7 Minuten	**1,35**
=	270	0,6 (3 Gaben)	—	(2,22)
=	290	0,4	1 Std. 21 Min.	**1,38**
Esculenten	(ca. 60)	ca. 0,03	—	**0,58**
Temporarien	(ca. 30)	ca. 0,007	—	0,23

Nach den hier angeführten Werthen ist das Antiarin entschieden ein sehr starkes Gift. Am stärksten scheint es auf Temporarien, dann auf Katzen, Esculenten, Kaninchen (?) und am schwächsten auf Tauben zu wirken.

2. *Herzwirkung bei Fröschen.*

Die Wirkung des Antiarins auf das Froschherz wurde in zahlreichen Versuchen sowohl bei Temporarien als bei Esculenten untersucht. Die Erscheinungen waren die gewöhnlichen: verstärkte Systolen und unvollständige Diastolen, meistens Verlangsamung des Pulses, „Peristaltik“ der Herzkammer, „Frequenzsprünge“, wobei die Kammer plötzlich anfing nur halb so schnell wie die Vorhöfe

zu schlagen, und zuletzt bei genügend grosser Gabe systolischer Stillstand. Die Halbirung des Kammerrhythmus, meistens ein sicherer Vorbote des bald erfolgenden Kammerstillstandes, trat zuweilen mehrere Male nach einander auf; in einem Versuche blieb dessen ungeachtet der Stillstand aus, weil die Dosis jedenfalls zu klein war.

Wenn auch also der Verlauf der Herzwirkung nichts Neues darbot, waren doch die Versuche dadurch von Interesse, dass sie die höchst bedeutende Giftigkeit des Antiarins, vor Allem für das Temporariaherz, darlegten. Bei Versuchen an blossgelegten Herzen von Temporarien erwies sich schon 0,001 mg in der Art wirksam, dass eine sogar mehrere Stunden lang anhaltende Verstärkung der systolischen Contractionen, meistens mit einer Verlangsamung verbunden, deutlich hervortrat. Eine Gabe von 0,002 mg brachte die ganze, oben aufgezählte Symptomenreihe, sogar „Frequenzsprung", nur nicht Stillstand des Herzens hervor. Die minimale wirksame Gabe kann also für das Temporariaherz zu 0,001 mg gesetzt werden.

Als Belege mögen folgende 2 Versuche kurz angeführt werden:

Versuch I. 17. Mai 1897. Kleine Temporaria. Herz blossgelegt. Um 9 h. 55 m. 48 Pulse in 1 Minute. — 10 h. wurde 0,001 mg Antiarin subcutan eingespritzt. — 10 h. 9 m. etwas stärkere Systolen. 10 h. 15 m. 42 Pulse in 1 Minute. — Um 11 h. Pulsfrequenz 34 in 1 Minute. 12 h. sowie 5 h. 15 m. 38 Pulse in 1 Minute. Gute Herzarbeit; Versuch beendet.

Versuch II. 15. Mai 1897. Temporaria. Herz blossgelegt. 10 h. 45 m. Pulsfrequenz 50. — 10 h. 50 m. wurde 0,002 mg Antiarin subcutan eingeführt. 5 Minuten später deutliche „Peristaltik"; das Herz zieht sich bei Systole mehr zusammen, dehnt sich bei Diastole weniger aus. 11 h. 45 m. diastolische Ausdehnung, theilweise unvollständig; Pulsfrequenz 44 in 1 Minute. — 12 h. 10 m. „Frequenzsprung" der Kammer; Vorhofspulse 42, Kammerpulse 22 in 1 Minute. — 12 h. 50 m. langdauernde diastolische Pausen. — 1 h. 30 m. das Herz arbeitet wieder fast wie normal.

Die Herzen der Esculenten sind gegen das Antiarin entschieden weniger empfindlich als die der Temporarien; der Unterschied ist zu gross, um einfach in dem durchschnittlich grösseren Körpergewicht der Esculenten seinen Grund zu haben. Um einen peristaltischen Typus der Herzbewegungen für kurze Zeit hervorzurufen, sind 0,005 mg Antiarin — also eine Gabe, die ein Temporariaherz sicher zum Stillstand bringt — erforderlich. Die geringste effective Dosis des Giftes für Esculentaherzen scheint also etwa 0,005 mg zu sein.

Auch die aus den Versuchen hervorgegangenen Minimalgaben, welche systolischen Herzstillstand hervorbringen, sind beachtenswerth. Wir stellen sie hier, nebst einigen anderen Versuchsdaten, kurz tabellarisch zusammen. Zu bemerken ist, dass nicht selten grosse, schlaffe Esculentaherzen kaum zum systolischen Stillstand zu bringen sind; dann und wann führen sie noch während mehrerer Stunden, ja Tage, einige langgezogene, peristaltische Pulsation aus.

Tabelle II.

Antiaringaben, welche systolischen Stillstand von Froschherzen bewirken.

Dosis in mg	„Peristaltik" nach Minuten	„Halbirung" des Herzrhythmus nach Minuten	Systolischer Kammerstillstand nach Minuten
Temporarien:			
0,004	23	—	107
0,02	10	25	28
0,025	4	—	15
0,25	22	32	—
0,1	—	—	5
0,1	5	—	7
0,2	2	—	9
Esculenten:			
0,05	9	35	—*)
0,05	15	20	35**)
0,1	5	11	13
0,1	8	10	15
0,1	10	—	20
0,1	—	—	15
0,2	1	—	52***)
0,2	10	—	12
0,25	7	—	20

Wenn wir die minimalen wirksamen Gaben mit denjenigen vergleichen, welche zuerst systolischen Stillstand hervorrufen, geht daraus hervor, dass diese für Temporariaherzen wie 1 : 4, für Esculentaherzen wie 1 : 10 à 20 sich verhalten. Auch darin tritt die grössere Giftigkeit des Antiarins für das Temporariaherz hervor.

Des Vergleichs halber seien hier einige Daten über die Toxicität von einigen in dieser Beziehung näher untersuchten Körpern der Digitalinreihe mitgetheilt. Das Froschherz wird zum systolischen Stillstand gebracht durch:

Bemerkungen: *) Das Herz schlug langsam noch nach 8 Stunden.

**) Dieselbe Dosis wurde zweimal gegeben. Die Zahlen beziehen sich auf die zweite Application des Giftes.

***) Grosses Thier mit schlaffem Herzen.

Digitoxin,	1,0 mg;	Autor: Koppe.
Echujin,	0,1 „ ;	„ : Boehm[52]).
Strophanthin,	0,025 „ ;	„ : E. Gley.
Ouabaïn,	0,013 „ ;	„ : E. Gley.
Antiarin, Esculenta,	0,05—0,1 mg;	Autor: Verf.
Antiarin, Temporaria,	0,004 „ ;	„ : Verf.

Für Temporariaherzen erreicht also das Antiarin eine Toxicität, welche diejenige aller bis jetzt bekannten Glieder der Digitalinreihe übertrifft.

3. Versuche, eine Aufspeicherung des Antiarins im Herzen physiologisch nachzuweisen.

Da das Antiarin, wie aus den eben mitgetheilten Beobachtungen hervorgeht, ein so exquisites Vermögen besitzt, in ganz minimalen Dosen schon den Herzmuskel anzugreifen, wurden einige Versuche darüber angestellt, ob es vielleicht gelingen würde, die Aufspeicherung des Antiarins in stark vergifteten Herzen nachzuweisen, indem man aus denselben das Gift herauslaugen und mit dem so erhaltenen Extract bei anderen Fröschen Giftwirkungen hervorrufen könnte. Versuche in dieser Richtung sind, wie oben erwähnt, schon früher von Kölliker[31]) ausgeführt worden.

Derartige Experimente wurden in verschiedener Art ausgeführt. Hierzu benutzte ich grosse Esculenten, die mit ziemlich bedeutenden Gaben Antiarin, 0,1 mg und darüber, vergiftet worden waren. Nachdem systolischer Kammerstillstand eingetreten war, wurde die Kammer herausgeschnitten, sorgfältig zerquetscht und mit einer geringen Menge physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen. Dieses Extract wurde dann kleinen Temporarien subcutan eingespritzt. Zweitens wurde statt physiologischer Kochsalzlösung Alkohol als Extractionsflüssigkeit benutzt. Drittens wurde bei antiarinvergifteten Fröschen eben nach dem Eintritt des Kammerstillstandes Blut aus den überfüllten Vorkammern herausgenommen und kleinen Temporarien subcutan injicirt. Schliesslich spritzte ich auch den Harn eines antiarinvergifteten Frosches einer kleinen Temporaria ein.

Nur das erste Versuchsverfahren — die Extraction des zerquetschten Herzens mit physiologischer Kochsalzlösung und die Injection dieser Flüssigkeit an eine kleine Temporaria — gab mehrmals ein bis zu gewissem Grade positives Resultat, und nach dieser Methode führte ich eine ziemlich grosse Zahl von Experimenten aus. Wie der Effect sich gestaltete, geht aus folgendem Versuchsbeispiel hervor:

Versuch III. 21. Mai 1897. Das Herz einer ziemlich grossen Esculenta wurde durch 0,1 mg Antiarin subcutan in 30 Minuten zum systolischen Stillstand gebracht. Die ausgeschnittene und fein zerquetschte Herzkammer wurde mittels $^1/_3$ ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgelaugt und die Extractionsflüssigkeit einer kleinen Temporaria subcutan eingespritzt. Das vorher blossgelegte Herz dieses Thieres schlug vor wie eine Zeitlang nach der Einspritzung 56—58 Schläge in 1 Minute. Etwa 35 Minuten nach der Injection wurde eine stärkere Zusammenziehung des Herzens bei der Systole, sowie abwechselnd schwächere und stärkere Diastolen notirt.

45—50 Minuten nach der Einspritzung des Extractes wurde eine deutliche, eine Weile sogar eine sehr deutliche „Peristaltik“ der Herzkammer beobachtet. Später schlug das Herz noch mehrere Stunden mit langsam abnehmender Frequenz fort.

Als Andeutung einer Wirkung des aus dem Herzen extrahirten Giftes wurden also mehrmals eine Steigerung der Kraft der systolischen Phase, sowie deutliche Peristaltik des Herzens beobachtet; zu einer Halbirung des Rhythmus aber oder zu einem typischen systolischen Stillstand kam es nie.

4. Ueber das gegenseitige Verhalten des Antiarins und der Blausäure zum Froschherzen.

Wie schon oben angedeutet wurde, ist es nach Neufeld's Angabe [38]) möglich, das durch den Einfluss des Antiarins stillstehende Froschherz mittels Blausäure wieder in Thätigkeit zu versetzen. Einige Tropfen einer concentrirten Cyankaliumlösung, in eine Schenkelwunde eingeführt, brachten nach 3 Minuten wieder schwache Pulsationen des Herzventrikels hervor; bald waren die Herzbewegungen fast normal; einige Minuten später wurde die Diastole immer länger und zuletzt blieb das Herz in diastolischer Stellung stehen.

Diese interessante Angabe habe ich einer erneuerten Prüfung unterzogen. Ehe ich aber zur Beschreibung meiner eigenen, hierhergehörigen Versuche übergehe, muss ein schon von Neufeld berücksichtigter Einwand gegen die Stichhaltigkeit solcher Experimente besprochen werden. Er hebt hervor, dass „bisweilen, aber äusserst selten“, nach Vergiftungen mit sehr kleinen Dosen, nachdem der Ventrikel einige Zeit stillgestanden hat, von selbst wieder Pulsationen auftreten. „Gegen die Täuschung“, fährt er fort, „dass die nach Cyankalium- oder Blausäurevergiftung beobachtete Wiederherstellung der Herzthätigkeit etwa eine spontane gewesen, sichert mich erstens die Constanz des Versuches gegenüber der grossen Seltenheit der spontanen Erholung; er misslingt nur, wenn die Antiarindosis eine übermässig grosse war. Zweitens habe ich eine

Anzahl von Parallelversuchen an je zwei möglichst gleichen Fröschen angestellt, die mit gleichen Antiarindosen vergiftet wurden. Wenn bei beiden der systolische Ventrikelstillstand eingetreten war, erhielt der eine Cyankalium. Nur bei diesem kehrten die Ventrikelpulsationen wieder; bei dem anderen, der sonst ganz gleich behandelt worden war, blieben sie für immer aus". Neufeld giebt leider nicht an, an welcher Froschart er diese Versuche anstellte.

In diesem Zusammenhang ist noch eine Angabe von Brondgeest[53]) zu berücksichtigen. Brondgeest, der mit der Engelmann'schen Suspensionsmethode arbeitete und die Wirkung des Digitalin. pur. German. Merck auf das Froschherz (meistens von Temporarien)*) untersuchte, giebt an, dass das Froschherz durch den Einfluss des Digitalins nie in Systole, immer nur — wenn man lange genug wartet — in Diastole still steht. Er fasst den von anderen Autoren beschriebenen systolischen Stillstand als einen „Tetanus" der Herzkammer, der sogar mehrere Stunden dauern kann, auf — und zwar aus dem Grunde, dass er den systolischen Zustand des Herzens immer, oft sogar unter der Ausführung einer Reihe langsamer Pulse, in Diastole hat übergehen gesehen.

Die Beobachtungen sind unzweifelhaft richtig; die Deutung derselben lässt sich aber, wie ich glaube, mit der gewöhnlichen Auffassung ganz gut in Uebereinstimmung bringen. Ueber die Berechtigung, das Wort „Tetanus" hier zu benutzen, lässt sich streiten, und ich lasse diese Frage ganz bei Seite. Dass das Temporariaherz oft stundenlang in systolischer Stellung still steht, giebt auch Brondgeest zu. Wenn ich seine Darstellung richtig aufgefasst habe, bleibt aber das Herz während der ganzen Zeit „suspendirt", also einem, wenn auch leichten Zug ausgesetzt. Dieser Umstand ist wahrscheinlich nicht ganz ohne Bedeutung; denn der Herzmuskel befindet sich hier unter etwas anderen Bedingungen, als wenn er ohne jede Zerrung noch Dehnung, ganz sich selbst überlassen, in der geöffneten Körpercavität des Frosches daliegt. Es ist nämlich nicht unmöglich, dass in dem stillstehenden Herzen allmählich Processe vor sich gehen, die Anfangs eine Schwächung des systolischen Zustandes des Muskels bewirken, wobei dieser dem Zuge — gerade so wie dem inneren Druck bei dem bekannten Schmiedeberg'schen Versuch — mehr und mehr nachgiebt. Wenn aber diese Ausdehnung

*) Diese Angabe über die benutzte Froschart hat Herr Professor Brondgeest, der uns übrigens seine uns hier nicht zugängliche Publication in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellte, schriftlich mitgetheilt.



vor dem völligen Verlust des Contractionsvermögens zu Stande kommt, fängt das Herz zu pulsiren an, bis es, da der Zug immer fortdauert, zuletzt in ausgedehntem, d. h. diastolischem Zustand still steht. Ein solcher Versuch beweist nicht, dass nicht ein durch die Wirkung eines Giftes der Digitalinreihe in Systole stillstehendes, sich selbst völlig überlassenes Temporariaherz auch für immer in Systole still bleibt, bis es in Todtenstarre übergeht.

Eine spontane Ausdehnung des durch Digitalinwirkung in halbsystolischer Stellung eine Weile still gestandenen Säugethierherzens ist von Cushny[51]) beschrieben worden. Cushny fasst diese Ausdehnung nicht als eine Wirkung des Giftes, sondern als einen Effect gewisser, bei der Thätigkeit des Herzens selbst gebildeter, lähmender Stoffe auf. (Vgl. Nr. 51 des Litteraturverzeichnisses.) Jede Einwirkung durch Zug oder Dehnung von Innen, durch Stoffwechselproducte oder Gifte (z. B. Blausäure), die den systolisch contrahirten, noch nicht zu tief geschädigten Herzmuskel verlängert, ruft Pulse hervor und lässt das Herz zuletzt in Diastole still stehen. Dieser diastolische Stillstand ist aber nicht als Digitalinwirkung aufzufassen.

Um zu dem Antiarin zurückzukehren, verhalten sich nach meiner Erfahrung die Herzen der beiden am meisten benutzten Froscharten bei dem Einfluss dieses Giftes etwas verschieden. Ein in Systole stillstehendes, in der Körpercavität ruhig daliegendes Temporariaherz habe ich nie wieder spontane Pulsationen ausführen gesehen, obgleich ich oft mehrere Stunden lang darauf gewartet habe. Dagegen ist es mir mehrmals passirt, dass die oft schlaffen Herzen grosser Esculenten bei Vergiftung mit Antiarin niemals einen regelrechten und definitiven, systolischen Stillstand aufgewiesen haben. Wie schon oben bemerkt, können solche Präparate während Stunden, ja Tage dann und wann eine langgezogene, peristaltische Pulsbewegung ausführen. Esculentaherzen, besonders wenn sie gross und schlaff sind, eignen sich also für die Antiarin-Blausäureversuche weniger gut; Temporariaherzen dagegen können als zuverlässig angesehen werden.

Nach diesen Bemerkungen gehe ich zu meinen eigenen Blausäureversuchen über. Bei der Ausführung dieser Versuche wurde entweder das Herz Anfangs durch das Antiarin zum Stillstand gebracht und nachher mit Blausäure wieder in Bewegung gesetzt, oder in entgegengesetzter Ordnung die Blausäure zuerst und nachher das Antiarin angebracht. Die Blausäure wurde in Form einer 3 procentigen frischen Lösung subcutan eingespritzt, oder es wurden einige Tropfen dieser 3 procentigen Lösung mit 5 ccm physiologischer

Kochsalzlösung verdünnt und diese Mischung tropfenweise direct auf das Herz geträufelt.

Ich führe hier in abgekürzter Form einige Versuchsprotokolle an.

Zuerst Antiarin, dann Blausäure:

Versuch IV. 14. Mai 1897. Temporaria. Bekommt um 12 h. 50 m. und 4 h. 25 m. 0,01 mg Antiarin subcutan. Die Pulsfrequenz war 4 h. 20 m. 52 in 1 Minute. Bald geht die Pulszahl herunter, Peristaltik sowie Halbirung des Rhythmus treten ein und um 4 h. 53 m. steht die Kammer in Systole still.

4 h. 59 m. wurde ein Tropfen physiologischer Kochsalzlösung auf das Herz geträufelt; die Kammer macht einige Contractionen, geht dann bald wieder in systolischen Stillstand über. Vorhöfe zum Theil contrahirt.

5 h. 7 m. Blausäurelösung wurde direct auf das Herz gebracht; sofort einige Schläge, wie nach Kochsalzlösung. Von Zeit zu Zeit treten nachher mit langen Pausen während 20 Minuten neue Contractionen auf; die Vorhöfe erschlaffen während der Diastole vollständig; die Systolen der Kammer sind weniger energisch. Die Pulse kommen allmählich etwas frequenter, schliesslich 1—2 Pulse in der Minute, zum Vorschein. Schliesslich um 5 h. 40 m. zieht sich das Herz wieder systolisch zusammen und bleibt stehen.

Versuch V. 16. Mai 1897. Temporaria. Herz blossgelegt. Pulszahl 40 in 1 Minute. Um 11 h. 33 m. 0,004 mg Antiarin subcutan eingespritzt. Die Wirkung wie bei Versuch IV, aber langsamer. Um 1 h. 15 m. ist die Kammer zum grössten Theil unfähig, sich zu erweitern, sieht wie eine Himbeere aus.

1 h. 25 m. Systolischer Stillstand der Kammer; nur die Vorhöfe führen noch schwache Bewegungen aus.

1 h. 30 m. Blausäurelösung direct auf das Herz geträufelt. Während der folgenden Minute macht das Herz Bewegungen, indem diastolische Erschlaffungen von Neuem auftreten.

1 h. 35 m. Das Herz steht in Diastole still.

1 h. 37—42 m. Einige starke Pulsationen treten auf.

1 h. 45 m. Diastolischer Stillstand. · Das Herz schön hellroth gefärbt, ist noch mechanisch reizbar.

Versuch VI. 14. Mai 1897. Temporaria. Herz blossgelegt. Um 11 h. 43 m. 0,1 mg Antiarin.

11 h. 50 m. Systolischer Stillstand.

11 h. 55 m. Blausäurelösung auf das Herz geträufelt. Nicht die geringste Spur einer Herzbewegung. Das Herz wurde bis 12 h. 30 m. beobachtet.

Zuerst Blausäure, dann Antiarin.

Versuch VII. 17. Mai 1877. Temporaria. Herz blossgelegt. Pulsfrequenz 56 in 1 Minute. Um 10 h. 47 m. Blausäure (direct?) angebracht. Fast sofort wurde die Diastole verstärkt und die Pulszahl herabgesetzt.

11 h. treten lange diastolische Pausen auf.

11 h. 10 m. wurde 0,004 mg Antiarin subcutan eingespritzt. Die Systolen werden allmählich stärker.

11 h. 45 m. Sehr schöne, regelmässige Herzarbeit mit guten Systolen geht fort.

12 h. 20 m. 0,01 mg Antiarin subcutan. Die Systole bald bedeutend verstärkt.

5 h. 15 m. Systolischer Stillstand; das Herz stark contrahirt.

Versuch VIII. 18. Mai 1897. Temporaria. Herz blossgelegt. Pulszahl 44 in 1 Minute. 10 h. 0,2 ccm Blausäure am linken Bein subcutan eingespritzt.

10 h. 5 m. Diastolischer Stillstand.

10 h. 10 m. 0,01 mg Antiarin subcutan am rechten Bein injicirt. Das Herz fängt fast sofort zu schlagen an. Frequenz 30 in 1 Minute. Die Systolen werden allmählich verstärkt; doch kommen diastolische Pausen vor.

10 h. 45 m. Die diastolische Neigung ist immer noch sehr ausgeprägt.

11 h. 15 m. Keine Spur von Peristaltik oder anderen Unregelmässigkeiten, die nach der hier verabreichten Antiaringabe sonst immer aufzutreten pflegen. Die Diastole tritt sehr schnell ein; das Herz wird auf einmal schön hellroth.

3. h. Das Herz schlägt noch langsam (20 Pulse in 1 Minute) mit diastolischen Pausen. — Das Herz arbeitete noch am folgenden Morgen ganz gut, 24 Schläge in 1 Minute, etwas peristaltisch, mit diastolischen Pausen.

Versuch IX. 19. Mai 1897. Mittelgrosse Esculenta. Herz blossgelegt. Pulsfrequenz 40 in 1 Minute. — 11 h. 5 m. Blausäure, 0,2 ccm subcutan. Kurz nachher diastolische Pausen; Frequenz 26—30 in 1 Minute.

11 h. 20 m. Antiarin 0,1 mg subcutan. 5 Minuten später: Systole verstärkt; 36 Schläge in 1 Minute.

11 h. 30 m.—11 h. 37 m. Keine diastolische Pausen mehr; die Kammer contrahirt sich energisch; zuletzt Peristaltik.

11 h. 40 m. Wieder diastolische Pausen; das Herz erschlafft momentan nach der Systole. Auch Nachmittags kann man noch den Streit zwischen der Peristaltik (Antiarinwirkung) und der im Ganzen stärkeren diastolischen Neigung (Blausäurewirkung) beobachten.

5 h. 35 m. Antiarin 0,2 mg subcutan. Kurz nachher Frequenzsprung (von 36 bis 18 Schläge in 1 Minute); starke Systolen, doch immer noch diastolische Pausen.

Versuch X. 20. Mai 1897. Esculenta. Pulszahl 42 in 1 Minute. 10 h. 10 m. Blausäure 5 mg subcutan. — Schon 2 Minuten später nur 10 Pulse in 1 Minute; lange diastolische Pausen.

10 h. 16 m. Diastolischer Stillstand.

10 h. 17 m. Antiarin 0,2 mg subcutan. Bald wieder Pulse.

10 h. 23 m. Pulszahl 14 in 1 Minute; diastolische Pausen.

10 h. 58 m. Wie vorher; das Herz nicht blass bei der Systole. Der Frosch hat Krämpfe.

11 h. 5 m. 4 sehr kräftige Pulse in 1 Minute. Allgemeine Krämpfe.

11 h. 45 m. Noch 2 Herzschläge in 1 Minute. Ganz reflexlos.

Versuch XI. 21. Mai 1897. Kleine Temporaria. Puls 64 in 1 Minute. 4 h. 35 m. Blausäure, 3 mg subcutan; 2 Minuten später diastolischer Herzstillstand.

4 h. 40 m. Antiarin 0,05 mg. — 5 Minuten später Pulsfrequenz 28 in 1 Minute; diastolische Pausen.

5 h. 10 m.—5 h. 30 m. Dann und wann ein schwacher, peristaltischer Herzschlag; Pausen in Diastole.

5 h. 45 m. Diastolischer Stillstand. Reflexe gut erhalten; das Thier athmet.

Aus den Versuchen IV und V geht hervor, dass ein durch den Einfluss einer kleinen oder mässigen Antiaringabe (0,004 und 0,01 mg) in Systole stillstehendes Temporariaherz durch directes Aufträufeln von einer schwachen Blausäurelösung wieder in rhythmische Bewegung versetzt werden kann. Ist aber die Antiaringabe zu gross (0,1 mg) gewesen, dann ist die Application der Blausäure ohne Erfolg. Ein paar Tropfen physiologischer Kochsalzlösung, auf das systolisch stillstehende Antiarinherz geträufelt, ruft einige einzelne Pulsationen hervor, dann kehrt aber das Herz wieder in die systolische Stellung zurück. Das Aufträufeln einer Flüssigkeit hat also an sich nur eine schwache, von derjenigen der Blausäure stark abweichende Wirkung. Auch wenn man mit Brondgeest annimmt, dass das systolisch stillstehende Digitalinherz „von selbst“ in die diastolische Stellung übergeht, geschieht dies doch wohl niemals so schnell wie z. B. in Versuch V — schon 6 Minuten nach dem Eintritt des Herzstillstandes. Dass hier eine Blausäurewirkung vorliegt, scheint also unzweifelhaft.

Dasselbe geht auch aus der zweiten Versuchsgruppe, Versuch VII bis XI, hervor. Diese Versuche zeigen, dass ein durch Einfluss von Blausäure in Diastole stillstehendes oder mit stark diastolischer Neigung schlagendes Froschherz durch den Einfluss geeigneter Antiaringaben (0,004—0,05 mg für Temporaria, 0,1—0,2 mg für Esculenta) wieder zur rhythmischen Arbeit, resp. zu kräftigeren Systolen gebracht werden kann. Auch wenn das Herz schon eine Weile in Diastole still gestanden hat, kann es nachher durch das Antiarin zu einer lange, ja sogar bis zum nächsten Tag (Versuch VIII) dauernden Thätigkeit stimulirt werden.

Die für die Antiarinwirkung charakteristische Peristaltik trat nicht selten auf; doch war fast immer die diastolische Neigung, eine gewisse Tendenz zu diastolischen Pausen, vorhanden und im Gegensatz zur normalen Antiarinwirkung erschlaffte hier das Herz meistens sehr schnell, fast momentan nach jeder Systole. Auffallend war (Versuch VIII), dass etwa 1 Stunde nach der Einspritzung von 0,01 mg Antiarin (Temporaria) jede Spur von Peristaltik oder sonstigen Unregelmässigkeiten fehlte; diese Gabe hat doch sonst solche Herzen in 5—7 Minuten zum systolischen Stillstand gebracht (vgl. Tab. II, S. 327). **Die Blausäure hat offenbar die Empfindlichkeit des Froschherzens gegen das Antiarin in bedeutendem Maasse herabgesetzt.**

Worin liegt das Wesen der antagonistischen Wirkung der Blausäure gegen das Antiarin und umgekehrt? Der bekannte Schmiedeberg'sche Versuch scheint mir diese Frage sehr schön zu beleuchten. Ich führte einmal diesen Versuch mit dem Herzen einer Esculenta aus, deren Kammer durch den Einfluss von 0,1 mg Antiarin schon eine halbe Stunde in Systole still gestanden hatte. Eine Canüle wurde durch die Aorta in die Kammer hineingebunden und die innere Kammerwand unter einen Druck von 190 bis 85 mm gesetzt; die Flüssigkeit bestand aus Ringer's Lösung. Durch den Druck ausgedehnt, fing die Kammer sofort zu schlagen an und pulsirte nachher regelmässig mit einer Frequenz von 24, 28, später 16 in 1 Minute während 1¼ Stunde weiter fort. Da die Canüle weggenommen wurde, zeigte die Kammer noch 10—15 Bewegungsimpulse und kehrte darauf zu definitiver Systole zurück.

Beim systolisch stillstehenden Antiarinherzen bringt die Blausäure Erschlaffung hervor, und ebenso wie durch die mechanische Dehnung beim Schmiedeberg'schen Versuche wird auch hierbei Anfangs der Kammer die Möglichkeit gegeben, sich nochmals eine Zeit lang zu contrahiren, bis endlich die lähmende Wirkung der Blausäure überhand nimmt und die Kammer in diastolischen Stillstand versetzt. Da der Antiarinstillstand wohl davon abhängt, dass die Herzkammer die Fähigkeit, diastolisch zu erschlaffen, eingebüsst hat, ist es gewissermaassen begreiflich, dass ein Erschlaffung erzeugendes Gift wie die Blausäure das Herz wieder in Bewegung bringen kann.

Merkwürdiger ist eigentlich der entgegengesetzte Verlauf, wobei das blausäurevergiftete, diastolisch stillstehende Herz durch die Wirkung des Antiarins wieder in Arbeit versetzt wird. Es handelte sich hierbei nicht um eine directe, grob reizende Localwirkung des Antiarins, da dieses Gift immer in kleinen Gaben subcutan, weit vom

Herzen entfernt, eingespritzt wurde. Da hier, wie es scheint, eine specifisch erregende oder functionssteigernde Wirkung eine lähmende überwindet, muss man wohl voraussetzen, dass diese Lähmung noch nicht allzu tief gewesen ist und dass vielleicht auch die beiden Gifte verschiedene Angriffspunkte haben, indem die Blausäure nervös-motorische Gebilde gelähmt hat, während das Antiarin die Musculatur direct beeinflusst.

Die erschlaffende Wirkung der Blausäure bleibt doch auch während der folgenden Antiarinwirkung bestehen, verhindert auch übermässig grosse Antiaringaben, das Herz zu systolischem Stillstand zu bringen und lässt es zuweilen sogar in Diastole still stehen.

5. *Die Wirkung des Antiarins auf den neuro-musculären Apparat beim Kaltblüter.*

Notiz über die Muskelwirkung des Echujins.

Unter den allgemeinen Wirkungen des Antiarins finden wir sowohl bei Kaltblütern als auch meistens bei warmblütigen Thieren eine mehr oder weniger ausgesprochene, zuweilen mit Zittern verbundene Schwäche, zuletzt eine nicht selten von Krampferscheinungen unterbrochene Lähmung.

Ueber die Natur dieser Lähmung sind, wie aus der historischen Einleitung hervorgeht, mehrere verschiedene Ansichten aufgestellt worden. Ich fasse die wichtigsten dieser Angaben nochmals hier zusammen. Kölliker[31]) deutete diese Lähmung in erster Linie als eine centrale, die als Folge des Aufhörens der Circulation sich entwickelte; später kam noch eine direct lähmende Wirkung des Antiars auf die willkürlichen Muskeln hinzu. Pelikan[34]) wies durch Unterbindung des einen Schenkels vor der Vergiftung nach, dass die lähmende Wirkung des Antiar wenigstens zum Theil peripherischer Natur war. Piovene[39]) behauptete, dass das Rückenmark bei Antiarvergiftung schneller gelähmt wurde, als wenn man das Herz eines normalen Frosches unterbindet; die Lähmung sei also Anfangs eine centrale. Valentin[43]), der einen vernichtenden Einfluss des Antiarins auf die Reizbarkeit der Muskeln und Nerven beobachtet hat, beschrieb auch eine Vorstufe erhöhter Empfänglichkeit dieser Gebilde. v. Bezold und Hirt[45]) gaben an, dass das Antiarin den Verlauf der Muskelcurve in derselben Art wie das Veratrin veränderte, eine Angabe, die Buchheim und Eisenmenger[46]) vollkommen leugneten.

Wenn man eine Temporaria mit 0,015 mg Antiarin vergiftet, wird sie nach durchschnittlich 30—45 Minuten total gelähmt; 0,075 mg lähmen in etwa 1 Stunde eine mittelgrosse Esculenta. Durch Unterbindung des einen Schenkels beim Frosch lässt sich dieser, wie Pelikan richtig angab, vor der lähmenden Wirkung des nachher in den Bauchlymphsack eingespritzten Antiarins schützen.

Um die Art der durch das Antiarin bedingten peripheren Lähmung etwas näher zu beleuchten, führte ich einige Versuche mit dem von Handmann[54]) bei seiner Arbeit über das Kosotoxin benutzten Apparate aus. Von den beiden isolirten Gastrocnemien eines Frosches wurde der eine in ein Antiarinbad, der andere in eine indifferente Flüssigkeit eingetaucht und nachher von Zeit zu Zeit ihre elektrische Reizbarkeit geprüft. Als Flüssigkeit diente physiologische Kochsalzlösung oder Ringer's Lösung; dem einen Bade war eine Giftgabe von 1 mg (oder darunter) auf 20 ccm Flüssigkeit zugefügt.

Diese Versuche zeigten erstens die auffällige Erscheinung, dass die giftimbibirten Muskeln rasch in starke fibrilläre Zuckungen verfielen. In dem Muskelbauch entstanden überall Grübchen und tiefe Furchen, die in stetigem Wechseln ebenso schnell verschwanden, ein sehr eigenthümliches Schauspiel darbietend. Dasselbe Phänomen schildert Fraser[55]) aus seinen Untersuchungen über das Strophanthin.

Es dauerte auch nicht lange, ehe die so veränderten Muskeln eine starke und hastige Abnahme der Reizbarkeit aufwiesen, während die unvergifteten Controlmuskeln in der Beziehung lange Zeit unverändert blieben. In Bezug auf die Leistungsfähigkeit der vergifteten Präparate bei genügend starken Reizen gaben die Versuche nach dieser Methode kein genügend klares Resultat.

Diese Phase der Muskelwirkung des Antiarins ging aber aus Versuchen hervor, die ich an dem ausgezeichnet eingerichteten Myographiontisch des pharmakologischen Instituts zu Leipzig[56]) auszuführen Gelegenheit hatte. Die Versuche wurden nach der von Boehm angegebenen „Methode der Ermüdungsreihen"[57]) ausgeführt, d. h. die Ausdauer des vom vergifteten Frosch ausgeschnittenen Nerv-Muskelpräparates bei wiederholten elektrischen Reizen geprüft. Der Muskel wurde jede zweite Secunde mit einzelnen Inductionsschlägen gleicher Stärke entweder indirect oder direct gereizt. Wie die Resultate sich gestalten, geht aus der folgenden Tabelle III hervor. Ich erinnere daran, dass ein normaler Muskel oft eine Reihe von mehreren Tausend Zuckungen ausführen kann.

Tabelle III.
Ermüdungsreihen an antiarinvergifteten Nerv-Muskel-präparaten.

Versuchsnummer, Datum, Froschart u. s. w.	Giftgabe in Milligramm	Wirkungsdauer des Giftes in Minuten u. s. w.	Zeiten der Präparation und der verschiedenen Reizperioden	Rollenabstand in Centimetern Indirecte oder directe Reizung	Zuckungszahl der Ermüdungsreihe	Zuckungshöhen (unreducirt) höchste Zuckung in Millimetern	niedrigste Zuckung in Millimetern
Versuch XII,	0,05	84	10 h. 30′ Präp.				
19. Juni,	(in 2	(Herz schlug	10 h. 56′	15; indirect	112	4,5	1
Esculenta.	Gaben	schwach bei	11 h. 15′	0; "	0	—	—
		der Präpara-	11 h. 17′	6; direct	60	2,8	minimal
		tion.)	11 h. 45′	0; "	0	—	—
Versuch XIII,	0,03	65	10 h. 40′ Präp.				
21. Juni,		(Herz schlug	11 h. 15′	13; indirect	146	5	minimal
Esculenta.		bei der Prä-	11 h. 17′	5; direct	53	2	"
		paration.)	11 h. 19′	0; "	63	1,7	"
			11 h. 40′	0; "	0	—	"
Versuch XIV,	0,05	24	10 h. 15′ Präp des				
22. Juni,		(Systol. Herz-	linken Beines				
Esculenta.		stillstand bei	10 h. 42′	13; indirect	220	8	
		der Präpara-	10 h. 53′	5; direct	70	3,1	
		tion.)	10 h. 56′ Präp. des				
			rechten Beines				
			11 h. 17′	12; indirect	37	niedrig	unregelmässig
			11 h. 24′	5,5; direct	65	5	minimal
Versuch XV,	0,04	16	4 h. 20′ Präp. des				
22. Juni,		(Herzkammer	rechten Beines.				
Temporaria.		in Systole bei	4 h. 45′	13; indirect	264	7,7	minimal
		der Präpara-	5 h. 15′	2,5; direct	15	1,6	"
		tion.)	5 h. 20′ Präp. des				
			linken Beines				
			5 h. 40′	13; indirect	60	4,6	"
			5 h. 50′	0; direct	0	—	"
Versuch XVI,	0,06	12	10 h. 44′ Präp. des				
24. Juni,		(Schwache	rechten Beines				
Esculenta.		Pulse bei der	11 h. 15′	13; indirect	660	5,4	minimal
Hohe Unter-		Präparation.)	11 h. 28′	7; direct	250	3,8	"
bindung der			11 h. 30′ Präp. des	reagirt normal.			
linken Ober-			linken Beines.				
schenkel-							
arterie.							
Versuch XVII,	0,1	13	10 h. 53′ Präp. des				
23. Juni,		(Herzkammer	linken Beines.				
Esculenta.		in Systole	11 h. 20′	7; direct	350	8	minimal
Unterbindung		bei der	11 h. 25′ Präp. des				
der rechten		Präparation.)	rechten Beines.				
Oberschenkel-			11 h. 48′	7; "	1650	12	1
arterie.			4 h. —′	0; "	180	3,9	minimal

Aus den in Tabelle III angeführten Versuchen dürfte unzweideutig hervorgehen, dass das Antiarin schon in sehr kleinen Gaben sowohl die indirecte als die directe Reizbarkeit der Muskeln rasch herabsetzt und vernichtet, und dass es zugleich schnell eine verderbliche Wirkung auf die Arbeitsfähigkeit und die Ausdauer derselben ausübt. Im Ganzen sprechen die Versuchsergebnisse dafür, dass das Antiarin die Muskelsubstanz selbst lähmt und meistens nicht früher oder stärker die motorischen Nervenendigungen angreift — also keine Curarewirkung ausübt. Nur in Versuch XII kommt ausnahmsweise vor, dass, während das Präparat, indirect gereizt, auch bei 0 cm Rollenabstand keine Reactionen mehr giebt, dasselbe kurz nachher bei directen Reizen und 6 cm Rollenabstand eine Zuckungsreihe zeichnet. Dass ein starkes, directes Muskelgift während einer gewissen Phase seiner Wirkung die empfindlicheren nervösen Gebilde etwas stärker als die gleichzeitig schon veränderte Muskelsubstanz angreift, berechtigt aber nicht, demselben eine specifische Curarewirkung zuzuschreiben.

Zufolge v. Bezold's und Hirt's Angabe[45]), dass das Antiarin eine veratrinartige Muskelwirkung besitzen soll, wurde in mehreren Fällen die Form der Antiarincurve an eine schnell laufende Registrirtrommel gezeichnet und mit gleichzeitig aufgenommenen Veratrincurven verglichen. Die Versuche ergaben, dass bei den Antiarincurven von einer veratrinartigen Wirkung nicht die Rede sein kann. Sie fielen stets sehr niedrig aus, etwas anderes Abnormes wiesen sie aber nicht auf.

Ganz kurz möchte ich hier noch erwähnen, dass ich am Myographion auch die Wirkungen eines anderen seltenen Glykosides, des Echujins, zu studiren Gelegenheit hatte. Dieser Körper wirkte auf den Nerven-Muskelapparat der Frösche genau so wie das Antiarin, nur konnten die Dosen grösser genommen werden. So z. B. erhielt ich von 0,2 mg Echujin an einer Esculenta Ermüdungscurven, welche denen vollständig glichen, die ich mit 0,05 mg Antiarin bei einem gleichgrossen Thier derselben Art erhielt. Das Antiarin wirkte also etwa viermal stärker auf die Muskeln als das Echujin.

III. Einige Versuche mit Ipoohgiften.

Aus den von Hrolf Vaughan Stevens eingesandten, reichlichen Vorräthen von Ipooh-Pfeilgiften bekam ich zwei verschiedene Sorten zur Prüfung.

Die eine dieser Proben, Nr. 1, bestand aus einer schwarz glänzenden Masse, welche sich in einem in der Länge gespaltenen Bambusrohr befand. Die andere, Ipooh Nr. 2, wurde in einem vorher nicht geöffneten, mit einem Deckel versehenen Bambusrohr von 18 cm Länge und 1,7 cm Weite verwahrt, das mit dem Inhalte 30 g wog. Letzteres war nur zu $^1/_3$ von einer schwarzen, fast ganz trockenen extractähnlichen Masse angefüllt, die unter dem Mikroskope das Vorhandensein zahlreicher Krystalle zeigte, die sich in Alkohol und Wasser leicht lösten. Die letztgenannte Probe war recht hygroskopisch, wurde zähe, nachdem sie eine Nacht offen gestanden hatte, so dass sie sich mit dem Messer schneiden liess und sich im Schnitt von Krystallen graumarmonirt erwies.

Bruchstücke der beiden Proben wurden nach Trocknen über Schwefelsäure bis zum constanten Gewicht auf die Anwesenheit von Alkaloiden, besonders von Strychnin und Brucin genau untersucht, doch mit vollkommen negativem Resultat.

Einige Versuche über die Wirkungen der Ipoohgifte an Fröschen wurden mit schwachen Wasserlösungen derselben ausgeführt.

Versuche mit Ipooh Nr. 1:

Versuch XVIII. 8. Juli 1897. Kleine Temporaria erhielt 4 h. 42 m. 0,2 mg Ipooh subcutan.

Um 5 h. Maulaufsperren. 15 Minuten später sind keine Herzbewegungen mehr von aussen zu sehen. Lebhafte Reflexe, später noch mehr gesteigert; der Kopf nach hinten gezogen.

5 h. 35 m. Reflexlos, gelähmt. Systolischer Herzstillstand.

Versuch XIX. 8. Juli. Mittelgrosse Temporaria; 11 h. 34 m. 0,5 mg Ipooh. 11 h. 58 m. Träge. Keine Pulse von aussen zu sehen. Lymphherzen schlagen gut. Fibrilläre Zuckungen. Reflexe lebhaft, fast krampfartig.

12 h.—12 h. 15 m. Dreht sich um, hüpft aber nicht. Reflexe schwächer.

12 h. 23 m. Reflexlos. Systolischer Herzstillstand.

Versuch XX. 15. Juli. Mittelgrosse Esculenta. 11 h. 45 m. 0,2 mg Ipooh; bekam noch zweimal, um 3 und um 4 Uhr, dieselbe Giftgabe, ehe eine gewisse Schwäche hervortrat.

4 h. 35 m. Hüpft nicht mehr. Langsame, peristaltische Kammercontractionen. Bei Myographionversuch erwies sich der eine Gastrocnemius beinahe total gelähmt.

Versuch XXI. 12. Juli. Ziemlich kleine Esculenta. — 9 h. 30 m. 0,5 mg Ipooh.

10 h. 30 m. Maulaufsperren. Hinterbeine schlaff. Lähmung bald total. Puls sehr langsam. Lebhafte Reflexe; eine halbe Stunde später werden sie träger und schwächer. Zuweilen einige Athemzüge.

12 h. 30 m. Immer noch kein definitiver Herzstillstand.

4. h. Systolischer Stillstand der Kammer; die Vorhöfe machten beim Blosslegen des Herzens einige kleine Contractionen.

Die Wirkungen des Ipoohgiftes Nr. 1 stimmen also im Ganzen mit denjenigen des reinen Antiarins gut überein und sprechen dafür, dass der einzige oder wenigstens der am meisten wirksame Stoff des betreffenden Ipooh eben das Antiarin ist. Bemerkenswerth ist die in den meisten Versuchen beobachtete bedeutende Steigerung der Reflexerregbarkeit, welche der allgemeinen Lähmung voranging. Eine solche Reflexerhöhung, die sich sogar zu Krämpfen steigern kann, kommt doch auch zuweilen bei Vergiftung von Fröschen mit dem reinen Kiliani'schen Antiarin vor, lässt also nicht auf die Gegenwart eines anderen Giftes in dem Ipooh schliessen.

Nach einer alten Angabe von Mulder[26]) sollte das Ipooh quantitativ eben so stark wirken wie das Antiarin. Aus den eben mitgetheilten Versuchen, mit den oben angeführten verglichen, geht hervor, dass dies nicht der Fall ist.

Versuche mit dem Ipooh Nr. 2 ergaben im Ganzen dieselben Wirkungen; nur wurde dabei keine eigentlich Steigerung der Reflexerregbarkeit bemerkt. Ueber die Ursache dieses Unterschiedes lässt sich nichts Näheres angeben.

Zufolge einer früher erwähnten Angabe von v. Schroff jun.[48]), dass das Antiarin die Erregbarkeit der peripheren Hemmungsapparate des Herzens herabsetzen soll, wurden zuletzt einige Versuche an Fröschen mit Reizung des blossgelegten Vagus vor und nach Vergiftung mit dem Ipoohgift Nr. 2 angestellt.

Versuch XXII. 31. Juli. Esculenta. Linker Vagus präparirt; Puls 68 in 1 Minute. Vagusreizung (8 cm Rollenabstand) machte Herzstillstand.

11 h. 31 m. 0,2 mg Ipooh. Kurz nachher Puls 56 in 1 Minute. Vagusreizung wirksam. Peristaltik der Herzbewegungen.

11 h. 50 m. Vagusreizung sehr wirksam. Keine Peristaltik mehr.

12 h. 5 m. Nochmals 0,2 mg Ipooh. Kurz nachher wieder Peristaltik. Vagusreizung immerfort effectiv.

12 h. 50 m. Herzstillstand; wurde durch Vagusreizung (10,5 cm Rollenabstand) aufgehoben.

Versuch XXIII. 3. August. Grosse Temporaria. Linker Vagus blossgelegt, bei 12 cm Rollenabstand gereizt; Herzstillstand.

4 h. 23 m. 0,4 mg Ipooh. 7 Minuten später ist Vagusreizung (10 cm Rollenabstand) wirksam.

4 h. 40 m. Peristaltik der Herzbewegungen. Vagusreizung wie 10 Min. früher. 5 Minuten später systolischer Herzstillstand.

Da aller Wahrscheinlichkeit nach das benutzte Ipoohgift als einzigen wirksamen Stoff nur Antiarin enthielt, lässt sich wohl aus den eben angeführten Versuchen der Schluss ziehen, dass das Antiarin beim Frosch nicht den Herzvagus lähmt.

Interessant ist der Erfolg der Vagusreizung nach dem Eintritt des Herzstillstandes in Versuch XXII. Die Vagusreizung bringt bekanntlich eine Erschlaffung des Herzmuskels, eine diastolische Tendenz desselben hervor. Diese hat hier offenbar genügt, um — analog mit Dehnung oder mit Blausäure — die stark systolische Stellung des eben stillstehenden Herzens so weit nachgeben zu lassen, dass Pulsationen wieder auftreten konnten.

IV. Einiges über die Wirkung des Antiarigenins.

Antiarigenin ist ein Spaltungsproduct des Antiarins. Betreffend die chemischen Eigenschaften dieses Körpers sei auf Kiliani's vorher citirte Arbeit [1]) verwiesen. Das Antiarigenin ist bedeutend schwerlöslicher als das Antiarin, und es ist daher nicht möglich gewesen, für die Thierexperimente eine wässrige Lösung zu benutzen; sie mussten deshalb mit einer Lösung des Giftes in Methylalkohol ausgeführt werden. Die im Folgenden geschilderten Vergiftungserscheinungen des Antiarigenins sind also nicht als rein zu betrachten, weil auch Wirkungen des Lösungsmittels darunter gemischt sind.

Die Toxicitat des Antiarigenins für Säugethiere kann, wie aus folgendem Versuch hervorgeht, nicht sehr gross sein.

Versuch XXIV. 6. Juli. Katze, Körpergewicht 2700 g.

4 h. 3 m. Antiarigenin 0,05 g in 5 ccm Methylalkohol subcutan. Eine halbe Stunde später starker Speichelfluss; nachher deutlich müde.

5 h. Fibrilläre Zuckungen in einzelnen Körpertheilen; liegt sonst ruhig, schnurrt. Schlief nachher ein; während des Schlafes kleine Zuckungen im ganzen Vorderkörper.

7. Juli. Schläft fast den ganzen Tag; frisst und trinkt wenig.

8. Juli. Morgens früh vollkommen munter.

Von grösserem Interesse waren die Erscheinungen, welche bei Versuchen an Fröschen zu Tage traten. Von diesen seien hier ein Paar wiedergegeben.

Versuch XXV. 12. Juni. Kleine Esculenta. Herz blossgelegt. Pulsfrequenz 62 in 1 Minute.

4 h. 30 m. Antiarigenin 4 mg subcutan. Während der nächsten Viertelstunde nahm die Pulszahl zu 48 in 1 Minute ab. Andeutung zur Peristaltik.

4 h. 48 m. Nochmals 4 mg Antiarigenin.

5 h.—5 h. 10 m. Starke Peristaltik, diastolische Pausen und Unregelmässigkeiten der Herzarbeit. Puls 30 in 1 Minute.

Lähmung durch den Methylalkohol. Nachher wurden die Diastolen immer unvollständiger, bis die Kammer um 5 h. 50 m. in nahezu vollständigen systolischen Stillstand überging.

Versuch XXVI. 14. Juni. Temporaria. Herz blossgelegt. Pulsfrequenz 46 in 1 Minute.

4 h. 21 m.—4 h. 51 m. Zweimal wurde 1 mg, dann einmal 3 mg Antiarigenin subcutan eingespritzt. Kurz nachher Peristaltik und kräftigere Systolen. 10 Minuten später steht der grösste Theil der Kammer in Systole still.

5 h. 10 m. Typischer systolischer Stillstand; bald hören auch die Vorhöfe zu schlagen auf. Vollständige Lähmung.

Aus vorstehenden 2 Versuchen geht unzweideutig hervor, dass das Antiarigenin die für die Digitalingruppe charakteristische Wirkung auf das Froschherz besitzt. Meines Wissens ist ein solches Verhalten nicht vorher von einem Spaltungsproduct eines Digitalinkörpers nachgewiesen worden.

In Bezug auf die Wirkungsintensität ist hervorzuheben, dass das Antiarigenin bedeutend schwächer wirkt als das Antiarin. Nach einer vom Lösungsmittel (Methylalkohol) bedingten, vorübergehenden Narkose erholten sich Esculenten zuweilen auch bei Vergiftung mit 20 mg Antiarigenin. Kleine Temporarien gingen bei einer Gabe von 5 mg des erwähnten Stoffes stets zu Grunde; der typische systolische Herzstillstand blieb dabei nie aus. Eine grosse Temporaria überlebte sogar zwei solche Dosen.

Litteraturverzeichniss.

1. Kiliani, Ueber den Milchsaft von Antiaris toxicaria. Archiv der Pharmacie. Bd. CCXXXIV. 1896. S. 438.
2. Hrolf Vaughan Stevens, Materialien zur Kenntniss der wilden Stämme auf der Halbinsel Malâka. Veröffentl. a. d. Königl. Museum f. Völkerkunde zu Berlin. Bd. II, III.
3. H. und C. G. Santesson, Ueber das Pfeilgift der wilden Stämme von Malâka. I. Abhandlung: Ueber Blay-Hitam. Archiv der Pharmacie. 1893.
4. M. Elfstrand, Ueber Strychnos lanceolaris Mig., die Stammpflanze des Blay-Hitam. Archiv der Pharmacie Bd. CCXXXVI. 1898. S. 100—104.
5. J. Rosenthal, Ueber Herzgifte. Reichert und Du Bois-Reymond's Archiv. Jahrgang 1865. S. 601. Jahrgang 1866. S. 647.
6. Cornelius Spielmann, De telis deletario veneno infectis in Macassar et aliis Regnis Insuloe Celebes, ex ejus Diario extracta (von Cleyerus). In Ephemeridas Academ. nat. curios. Decar. II. Anni III. 1684. Observatio XLV. p. 127.
7. Kaempfer, Venenum Macassariense in Amoenitatum exoticarum politico-physico-medicarum fasciculi V. tremqo. 1712. p. 575.
8. Rumphius, Arbor toxicaria. Ipo. Macassarsche Gift-Boom. Herbarium Amboinense. Tom. II. 1741. p. 263. Tab. 87.
9. Foersch, Natural History of the Bohon-Upas, or Poison-Tree of the Island of Java. Universal Magazine of Knowledge and Pleasure. 1784. p. 11.

10. Darwin, The Botanic Garden. A Poëm Pars II. London 1799. p. 143.
11. Climeloeus, Dissertatio de arbore toxicaria macassariensi d. 11 Maji 1788. Dissertationes academ. Upsaliae habita sub praesidio C. P. Thunberg Vol. I. Göttingiae 1799. p. 259.
12. Martius, E. W., Gesammelte Nachrichten über den Macassarischen Giftbaum (cit. nach Greshoff l. c.).
13. Greshoff, Nuttige indische Planten. XV. Antiaris toxicaria Lesch (mit Fig.). Koloniaal Museum. Extra Bulletin. Aflevering 2. 1895.
14. Coquebert, Le Bulletin des sciences de la société philomatique (citirt nach Neufeld siehe unten).
15. Deschamps, Notice sur le Pohon-Upas ou Arbre à poison. Extrait d'un voyage inédit dans l'intérieur de l'île de Java. Annales des Voyages par Matte Brun. T. I. Paris 1809. p. 69.
16. Leschenault, Mémoire sur le Strychnos tiouté et l'Antiaris toxicaria, plantes vénéneuses de l'île de Java, avec le suc desquelles les indigènes empoisonnent leurs flèches; et sur l'Antiaris Horsfieldii, plante médicinale du même pays. Annales du musée d' histoire naturelle. T. XVI. Paris 1810. p. 459. Fig. (blumentragender Zweig) p. 382.
17. Délisle et Magendie: Mémoires de l'Institut 1810. Auch in Hermbstädt's Bulletin. Bd. III. S. 234. 1809. (Nach Mulder.)
18. Brodie, Experiments and Observations on the different Modes in which Death is produced by certain vegetable Poisons. Philos. Transact. 1811. p. 178. [Experiments with the Upas Antias. S. 196.] Uebersetzt in Reil's Archiv Bd. XII. 1815. S. 179.
19. Schnell, Dissert. inaug. de historia veneni Upas Antiar nec non experimenta et ratio cinationes de effectu illius. Tubingia 1811.
20. Horsfield, Th., An Essay on the Oopas or Poison-tree of Java. Verhandel. Bataviaansch. Genootsch. VII. 1814. (Cit. nach Blume.)
21. Emmert, Dissert. inaugur., sistens historiam veneni Upas Antiar. Tubingia 1815.
22. Pelletier et Caventon, Examen chimique des Upas. Annales de chimie et de physique T. XXVI. 1824. (De l'Upas anthiar. p. 57.)
23. Witting, Ueber die Pfeilgifte der Indianer der Südseeinseln. Brande's Archiv Bd. XXIV. 1828. S. 129.
24. Breton, Versuche mit dem Pflanzengifte, mit welchem die Najas, die Stämme zwischen Sylhet und Munipore, ihre Pfeile vergiften. Brande's Archiv Bd. XXVIII. 1829. S. 43.
25. Meyer, Versuche und Bemerkungen über das Upas. (Auszug aus dem Journal f. Chirurgie und Augenheilkunde von Walther und von Gräfe Bd. XI. 1829.) Brande's Archiv Bd. XXVIII. Lemgo 1829. S. 301. — Versuche über die Wirkung des Upas. Brandes' Archiv Bd. XXXIII. 1830. S. 144.
26. Mulder, Natuur-en Scheik Archief V. 1837. p. 242. Siehe auch Mulder: Analyse des Upas Antiar in Erdmann's Journal f. praktische Chemie Bd. XV. 1838. S. 419.
27. Van Hasselt wird von mehreren Autoren (z. B. von v. Schroff jun., Buchheim und Eisenmenger u. A.) citirt ohne nähere Angabe der Quelle.
28. Blume, De Ipo sive arbore toxicaria Rumphii. Rumphia T. I. 1835. p. 46. (Tab. 22. Der Baum nach einem Gemälde von Payen, seitdem oft reproducirt. Tab. 23. Zweig mit Blättern. Blumentragender Zweig.)
29. De Vrij und E. Ludwig, Sitzungsber. der Wiener Akad. 1868. Bd. LVII. Abth. II. S. 56.
30. H. Wefers Bettink, Haaxman's Tijdschr. 1889. (Cit. nach Greshoff.)
31. Kölliker, Einige Bemerkungen über die Wirkung des Upas-Antiar. Verhandlungen der physikal.-medic. Gesellschaft in Würzburg. Bd. VIII. 1857.
32. Sharpey wird von mehreren Autoren ohne nähere Angabe der Quelle citirt.
33. Pelikan et M. Magron, Action physiologique de l'Upas Antiar et de l'Antiarine. Gazette médicale de Paris. 1858. Nr. 13.

34. Pelikan, Action physiologique de l'Upas Anthiar et de l'Anthiarine. Gazette médicale de Paris. 1858. p. 201. — Einige Bemerkungen über die physiologische Wirkung der Pfeilgifte Javas. Beiträge zur gerichtlichen Medicin, Toxikologie und Pharmakodynamik von Eugen Pelikan. Würzburg 1858.
35. Pelikan und Kölliker, Untersuchungen über die Einwirkung einiger Gifte auf die Leistungsfähigkeit der Muskeln. Verhandl. der Phys.-Med. Gesellsch. zu Würzburg. Bd. IX. 1859.
36. Dybkowsky et Pelikan, Recherches physiologique sur l'action des différents poisons du coeur. Gazette médicale 1861. Nr. 40. p. 626. Abdruck in Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie von Siebold nnd Kölliker. 1862. Bd. XI. S. 279.
37. Vulpian, Mode d' action des poisons aux coeur sur le coeur de grenouilles. L' Institut. 1864. Nr. 1590. p. 198.
38. H. Neufeld, De veneno, quod ex Antiari toxicaria paratur. Dissertatio. Vratislaviae 1864. In zusammengedrängter Form: Ueber die Wirkungen des Upas Antiar. Studien des Physiol. Instituts zu Breslau. Drittes Heft. Leipzig 1865. S. 97.
39. Piovene, Experimenti fisiologici sull Upas Antiar. Padova 1864.
40. Braidwood, Petei M., The physiological Actions of Dajaksch, an Arrow Poison, used in Borneo. Edinburgh Medical Journal. Aug. 1864. Med. Centralblatt 1864. S. 641—644.
41. Alfermann, Einige Untersuchungen über die physiolog. Wirkung des javanischen Pfeilgiftes (Upas Antiar). Inaug. Dissert. Marburg 1865.
42. Otto Nasse, Beiträge zur Physiologie der Darmbewegung. Leipzig 1866. S. 65.
43. Valentin, Untersuchungen über Pfeilgifte. Pflüger's Archiv, Jahrgang 1, 1868. S. 455. Jahrgang 2, 1869. S. 518. Jahrgang 4, 1871. S. 104.
44. Valentin, Eudiometrisch-toxikolog. Untersuchungen. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI. 1877. S. 318.
45. v. Bezold und Hirt, Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium in Würzburg. Bd. I. 1873.
46. Buchheim und Eisenmenger, Ueber den Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurven des Froschmuskels. Eckhard's Beiträge zur Anat. und Physiol. Bd. V. (Upas Antiar S. 98.)
47. Joseph Müller, Einige Versuche über Antiar und Antiarin. Inaug. Dissert. Bonn 1873.
48. C. von Schroff jun., Beiträge zur Kenntniss der Antiarinwirkung anf die Kreislaufsorgane. Medicinische Jahrbücher, red. von Stricker. Wien 1874. S. 259.
49. R. Kobert, Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXII. 1887. S. 77.
50. H. Thomson, Ueber die Beeinflussung peripherer Gefässe durch pharmakologische Agentien. Dissert. Dorpat 1886.
51. A. R. Cushny, On the action of the Digitalis series on the circulation in mammals. The journal of experimental medicine Vol. II. Nr. 3. 1897. (Von Antiarin S. 244.)
52. R. Boehm, Ueber das Echujin. Archiv. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. 1889. S. 174.
53. P. Z. Brondgeest, Waarnemingen omtrent den invloed van Digital. pur. German. Merck op het kikvorschhart met behulp van de suspensie-methode verricht. — Weekblad van het nederlandsch tijdschr. voor Geneeskunde, 1897. Nr. 4. S. 128—147.
54. M. Handmann, Ueber Kosotoxin u. s. w. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI. 1895. S. 138—164.
55. Th. Fraser, Strophanthus hispidus, its natural history u.s.w. Transact. of the roy. soc. of Edinburgh Vol. XXXV. 1890. Nr. 21 u. Vol. XXXVI. 1891. Nr. 16.
56. R. Boehm, Beschreibung eines Myographiontisches u. s. w. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV. 1894. S. 9—15.
57. R. Boehm, Einige Beobachtungen über die Nervenendwirkung des Curarin. Ebenda S. 16—22.

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen, suspendirten Froschherzen.

Von

Dr. med. **Walther Straub.**
I. Assistenten des Institutes.

(Mit 10 Abbildungen im Text und Taf. II—IV.)

Die vorhandenen zahlreichen Untersuchungen auf dem Gebiete der Digitalisfrage sind zumeist an Herzen mit natürlichem oder künstlichem Kreislauf angestellt, beziehen sich also auf das Herz als Organ in seiner specifischen Thätigkeit als treibendes Element des Kreislaufs. Die beobachteten Aenderungen des Blutdruckes und Blutvolumens im Laufe der Vergiftung sind die Grundlagen der gezogenen Schlüsse.

Es schien mir wünschenswerth, das Herz auch als rhythmisch thätigen Muskel unter dem Einfluss eines der der Digitalisgruppe angehörenden Gifte zu untersuchen. Und zwar um so wünschenswerther, als, seit Marey die refractäre Periode und Gaskell die Discontinuität der Entstehung der Erregungen im Herzen nachwiesen, und schliesslich Engelmann, auf diesen beiden Thatsachen fussend, eine neue Theorie der Herzthätigkeit aufstellte, wir ein reiches Material von Thatsachen besitzen, die dem Herzmuskel eine Sonderstellung anzuweisen, uns wohl berechtigen. Die beobachteten Erscheinungen, auf denen die in der Folge zu ziehenden Schlüsse basiren, sind demnach Aenderungen der Zuckungsfolge und Zuckungsform des Herzmuskels im Laufe der Vergiftung.

Die in den Versuchen verwandte Substanz ist das reine, krystallinische, von Kiliani[1]) aus dem Antiarsafte dargestellte Antiarin, das mir von Herrn Prof. Boehm in liebenswürdiger Weise zur Ver-

1) Kiliani, Ueber den Milchsaft von Antiaris toxicaria. Archiv f. Pharmacie Bd. CCXXXIV. S. 438.

fügung gestellt wurde. Dieses Glykosid hat vor allen anderen Körpern der Digitalisgruppe die Vorzüge der grössten Toxicität, chemischer Reinheit, leichter Löslichkeit in Wasser und sehr langer Haltbarkeit der Lösung.

Am ausgeschnittenen Herzen zu arbeiten, veranlasste mich die Nothwendigkeit, ein Präparat zu besitzen, das, losgelöst aus der functionellen Correlation zum übrigen Organismus, die beobachteten Aenderungen in seinem physiologischen Verhalten, als unmittelbar von der Vergiftung verursacht, erkennen lässt. Nur dann können die gewonnenen Resultate bestimmend werden für unsere Anschauungen von der Wirkung des verwandten Giftes auf das betreffende Organ eventuell auch seiner Componenten im Organismus.

In einer neueren Publication weist Engelmann[1]) auf die Nothwendigkeit der Anpassung der toxikologischen Forschung an die neuen Errungenschaften der Physiologie, speciell der Lehre von der Herzthätigkeit hin. Zur Zeit als diese Mahnung erschien, war die vorliegende Untersuchung im Wesentlichen bereits abgeschlossen: äussere Umstände verzögerten bisher die Veröffentlichung.

Methode.

Die mitzutheilenden Versuche wurden in der Mehrzahl während des Winters 1899/1900 angestellt; sie beziehen sich ausschliesslich auf das Froschherz und zwar in den meisten Fällen auf das Esculentenherz. Indessen zeigten speciell Versuche, dass weder Species noch Zustand der Thiere für den Ablauf der Vergiftung von principieller Bedeutung ist, denn die Herzen von Temporarien bezw. Warmfröschen boten dasselbe Bild des Ablaufs der Vergiftung, wie die von Esculenten oder Kaltfröschen.

Zum Zwecke der Registrirung der Herzbewegungen wurde durch die Aorta in den Ventrikel eine Canüle eingebracht; einmal als Weg für das einzuführende Gift, dann auch, um als punctum fixum für die Bewegungen des Ventrikels zu dienen. Beim Ausschneiden des Herzens aus dem Thiere wurde darauf geachtet, möglichst viel von den pulsirenden Hohlvenen am Präparate zu belassen. Durch die Herzspitze war ein Platinhäkchen gestochen, das die Bewegungen des Ventrikels auf den meist zehnfach vergrössernden Schreibhebel übertrug.

Die Belastung an der Hebelachse war stets so gering gewählt, dass sie eben hinreichte, um die Reibung der schreibenden Spitze

1) Th. W. Engelmann, Ueber die Wirkung der Nerven auf das Herz. Archiv f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abth.). 1900. S. 315.



an der berussten Papierfläche zu überwinden. Die so verzeichneten Curven sind demnach als der Ausdruck der Bewegungen des isotonisch mit minimaler Belastung thätigen Herzens anzusehen. Das Herz befand sich während der Versuche in einer feuchten Kammer.

Ein derartig vorbereitetes, normales Herz pulsirt, an den registrirenden Apparat gebracht, stundenlang fort, ohne dass in seinen Lebensäusserungen d. h. in den Contractionen und deren Rhythmus, eine augenfällige Aenderung zu Tage träte. Der Absterbeprocess, dem das ausgeschnittene Herz schliesslich erliegt, geht also mit grosser Langsamkeit vor sich. Während indess eine Verlangsamung des Rhythmus erst in den allerletzten Stadien der Thätigkeit beobachtet werden kann, ist eine allmähliche Abnahme der Höhen der Einzelzuckungen früher schon dann bemerkbar, wenn man zwei zeitlich weit getrennte Systolen mit einander vergleicht. So habe ich beispielsweise in einem — übrigens keineswegs extrem günstigen Falle — beobachtet, dass im Verlaufe der rhythmischen Pulsationen eines ausgeschnittenen normalen Herzens bei einem Pulsationsintervalle von 2 Secunden die 300. Systole gegen die erste eine Höhenabnahme von nur 5 Proc. aufwies.

Da das Absinken der Curvenhöhen geradlinig vor sich geht, ergiebt sich die Berechtigung, Aenderungen in den Contractionen und deren Rhythmus, die eine halbe bis eine ganze Stunde nach der Vergiftung auftreten, ursächlich auf diese zurückzuführen.

Dosirung und Toxicität.

Zur Erzielung einwandfreier Resultate ist vor Allem eine exacte Dosirung unerlässlich. Die Grundbedingung dieser letzteren ist die Möglichkeit der willkürlichen Herbeiführung einer bestimmten charakteristischen Erscheinung im Ablaufe der Vergiftung. Nach der soeben erschienenen Arbeit von Hedbom[1]), der mit demselben Antiarin arbeitete, das auch mir zur Verfügung stand, ist das erste Symptom einer eingetretenen Wirkung des Giftes am Herzen in situ eine Verlangsamung der Frequenz der Pulse und zwar eine Verlangsamung um die Hälfte — eine Frequenzhalbirung. Die Vergiftung kann schliesslich mit dem sogenannten systolischen Stillstand des Herzens endigen, diesem aber ist immer die erwähnte Frequenzänderung vorausgegangen. (Bezüglich weiterer Einzelheiten über den Verlauf der Vergiftung am Herzen in situ muss ich auf die erwähnte Arbeit verweisen.) Verzeichnen wir graphisch die Bewegungen des Ven-

1) Siehe die vorhergehende Abhandlung.

trikels des ausgeschnittenen Herzens unter dem Einfluss einer beliebigen aber wirksamen Menge Antiarin, so begegnen wir denselben Erscheinungen, die für das Herz in situ constatirt wurden, nämlich einmal der Aenderung des Rhythmus (Halbirung) und ferner dem systolischen Stillstand des Ventrikels (siehe Taf. II Fig. 1 und 2). Auch hier kommt der systolische Stillstand nie ohne vorhergegangene Halbirung der Frequenz zu Stande. In der letzteren haben wir also eine charakteristische specifische Wirkung des Giftes zu sehen, einen Markstein im Ablauf der Vergiftung.

Deshalb diente mir auch der Eintritt der Halbirung in den zu besprechenden Dosirungsversuchen als Kriterium der zu Stande gekommenen Vergiftung.

Da bei der sonst üblichen blossen Betupfung der pericardialen Fläche des Herzens mit der Giftlösung an eine irgendwie exacte Dosirung nicht zu denken ist, musste das Gift durch die Canüle in den Ventrikel hineingebracht werden. Diese Maassnahme bringt in die Versuche zwei neue Factoren hinein, die berücksichtigt werden müssen. Der eine Factor ist ein mechanischer — die Füllung des Herzens, der andere ein chemischer, begründet in der Zusammensetzung des füllenden Mediums — der Giftlösung.

Einfluss der Füllung. O. Frank[1]) constatirte, dass am Herzen die Gipfel der isotonischen Zuckungen mit zunehmenden Anfangsdrucken (für den vorliegenden Fall gleichkommend den Füllungen) höher werden. Wenn wir also durch die Aortencanüle die Giftlösung in das bis dahin leere Herz bringen, so verschieben wir die dynamischen Verhältnisse des Organs in der Art, dass das Herz nunmehr plötzlich gegen einen Anfangsdruck arbeitet.

Die von mir in meinen Versuchen bevorzugten Herzen grosser Esculenten fassen bei der durch die Canülenhöhe gegebenen Druckhöhe der Flüssigkeitssäule von 30 mm etwa 0,2 ccm Flüssigkeit; d. h. bei 30 mm Wasserdruck erleidet der Ventrikel eine solche Dehnung, dass er etwa 0,2 ccm fasst. Dieser anscheinend geringe Druckunterschied von 30 mm Wasser genügt aber schon, um eine recht sichtbare Vergrösserung der Curvenhöhen der Einzelzuckungen zu Wege zu bringen (siehe Fig. 1).[2])

---

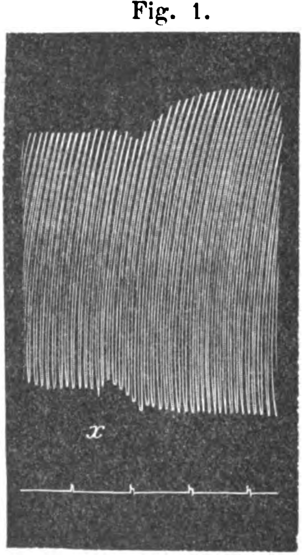
1) O. Frank, Die Wirkung von Digitalis (Helleboreïns) auf das Herz. Sitzungsber. der Gesellsch. f. Morph. und Physiol. München 1897. Heft II. — Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschrift f. Biologie Bd. XXXII.

2) Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen.

Die hier beträchtliche Differenz in der Systolenhöhe stimmt überein mit Frank's Befund, dass die Curve der bei steigenden Drucken ausgeworfenen Volumina (d. i. der Systolenhöhen in meinem Falle Anfangs rascher steigt als später. Der Uebergang vom Drucke 0 zu einem positiven Werthe macht die grösste Differenz aus in den Systolenhöhen (= ausgeworfene Volumina Frank's).

Wenn das Herz dauernd unter dem Drucke der eingebrachten Flüssigkeit stünde, so wären von nun an die Fuss- und Gipfelpunkte der Einzelcurven zwar weiter auseinander gerückt, aber doch fortan parallel der Abscisse verlaufend. Da aber auch in der feuchten

Fig. 1.



Der Ventrikel hatte über hundert völlig gleich hohe Systolen ausgeführt, als er bei x durch die Canüle mit 0,2 ccm einer indifferenten Flüssigkeit gefüllt wurde. Die Einzelcurven sind nach oben und unten vergrössert.

Kammer, bei der zu unseren Zwecken oft nöthigen langen Versuchsdauer die Verdunstung unvermeidlich ist, andererseits im Laufe des Versuches immer etwas Flüssigkeit durch die früher oder später insufficient werdende Atrioventricularklappe austritt, so wird sich die Druckhöhe im Ventrikel ändern. Da aber gezeigt wurde, dass gerade bei den niedrigen Druckwerthen kleine Aenderungen grosse Wirkungen haben, so wird eine mehr oder weniger rasche Abnahme der Excursionsgrössen solange statthaben, bis der Ventrikel wieder völlig leer ist. Daraus folgt: Wenn im Laufe einer Vergiftung mit Antiarinlösungen die Excursionsgrössen der einzelnen Systolen Verschieden-

heiten aufweisen, so dürfen diese nur dann ursächlich auf das in den Lösungen enthaltene Gift bezogen werden, wenn der Ventrikel in den zu vergleichenden Zeiten unter dem gleichen Flüssigkeitsdrucke stand. Dies ist nur bei minimalen Füllungsdrucken erreichbar. Mit anderen Worten: Die Giftlösung darf nur in so geringer Menge in den Ventrikel gebracht werden, dass die Einführung des gleichen Volumens einer indifferenten Flüssigkeit keine Veränderung in der Excursionsgrösse des Ventrikels hervorrufen würde.

Einfluss der Lösungsflüssigkeit. Die physiologische Kochsalzlösung ist bekanntlich für das Fortbestehen der Pulsation des Herzens an einem künstlichen Kreislauf schädlich, während dieselben in Ringer'scher[1]) Lösung unter Umständen Tagelang fortgehen können. Bringt man jedoch in das Herz die für unseren Zweck erforderliche geringe Menge von Ringer'scher Lösung, so treten schon bald Störungen auf, die die Benutzung dieser Flüssigkeit zur Herstellung der Giftlösungen verbieten.

Es scheint, dass die Ringerlösung nur dann für das Herz indifferent ist, wenn sie diesem durch einen künstlichen Kreislauf zugeführt wird. Inwieweit diese auffällige Differenz der Wirkung ein und derselben Flüssigkeit von der Verschiedenheit der angewandten Mengen und Drucke abhängig ist, kann ich nicht entscheiden.

Obwohl nun die 0,6 procent. Kochsalzlösung schon in den geringen Mengen, wie sie der gegen 30 mm Wasserdruck arbeitende Ventrikel fasst, ihre schädigenden Wirkungen äussert, wandte ich sie trotzdem als Lösungsmittel für das Antiarin an. Denn wenn die oben bei Besprechung des Einflusses des Füllungsdruckes gestellte Bedingung eingehalten wird, so gelangt nur so wenig Kochsalzlösung in den Ventrikel, dass sie ihre schädigende Wirkung nicht mehr äussert.[2])

Zur Vergiftung dürfen also nur so geringe Mengen der mit 0,6procentiger Kochsalzlösung hergestellten Giftflüssigkeit verwendet werden, dass weder der Füllungsdruck noch die 0,6procentige Kochsalzlösung ihre Wirkungen äussern können.

Die folgenden Curven Fig. 2, 3 und 4 sollen als Beleg für die im Vorhergehenden entwickelten Ausführungen gelten. Die Ver-

1) S. Ringer, A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. The journal of physiology Vol. IV.

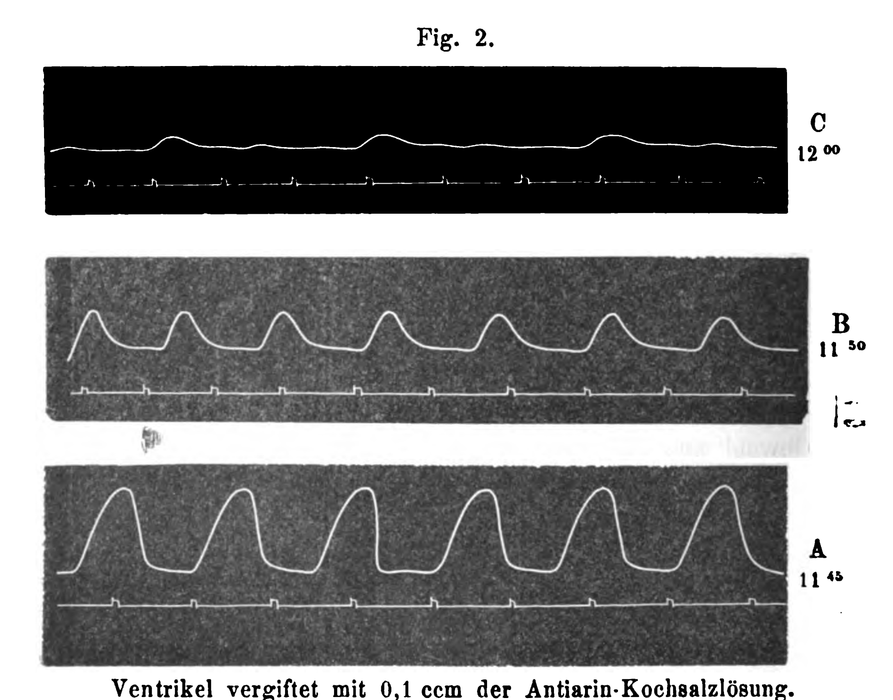
2) Zu allen Lösungen wurde Wasser verwandt, das aus Glasgefässen destillirt war.



suche, denen die Curven entnommen sind, wurden an den Herzen von drei möglichst gleich gross gewählten Esculenten angestellt.

Die Fig. 2 enthält in A—C 3 Stadien der Vergiftung des Ventrikels nach der einmaligen Einbringung von 0,1 ccm der Flüssigkeit, enthaltend 0,000001 g Antiarin. Die Systolenhöhe ist schon 5 Minuten nach der Einbringung der Flüssigkeit erniedrigt (Fig. 2 B), noch ehe die charakteristische Wirkung des in der Lösung enthaltenen

Fig. 2.



Ventrikel vergiftet mit 0,1 ccm der Antiarin-Kochsalzlösung.
Absolute Antiarinmenge: 0,000001 g. Zeit = 1 Secunde.

Giftes auftritt. Als die letztere zu Stande kam, war die in der Verminderung der Curvenhöhen sich äussernde Schädigung schon weit vorgeschritten (Fig. 2 C).

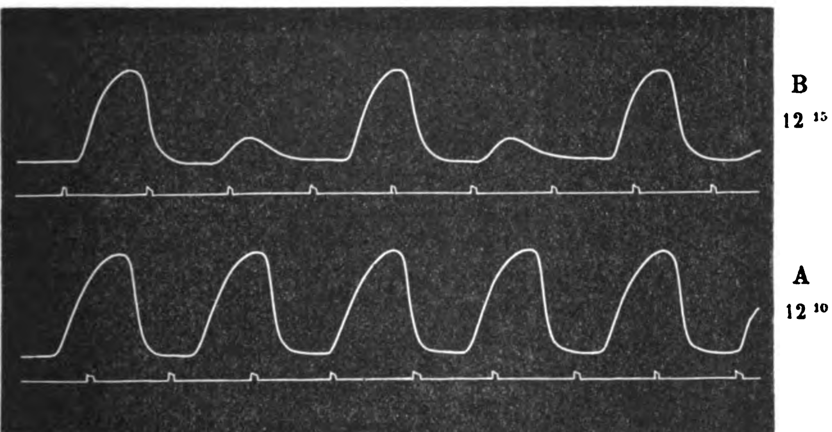
Der Versuch Fig. 3 lehrt, dass die charakteristische Antiarinwirkung (Halbirung) ohne die als Erniedrigung der Curvenhöhen sich äussernde andere Wirkung zu Tage tritt, wenn dieselbe Giftmenge in geringerer Flüssigkeitsmenge applicirt wird. Diese andere Schädigung der Herzthätigkeit ist also hervorgerufen durch die Verdünnung, d. h. durch die 0,6 procentige Kochsalzlösung.

Resultat des Versuches Fig. 4: Wenn man mit der durch Versuch Fig. 3 als unschädlich erwiesenen Menge von 0,01 ccm der Kochsalzlösung den zehnten Theil der im selben Versuche angewandten Giftmenge dem Herzen applicirt, so äussert das Gift in solcher Menge eben gerade noch die gesuchte charakteristische Wirkung.

Da es in diesem Versuche auch 3 Stunden nach der Vergiftung noch nicht zum völligen Ausfall jeder zweiten Ventrikelsystole gekommen war, so haben wir in der Antiarinmenge von 0,0000001 g wohl die unterste Grenze der bei der getroffenen Versuchsanordnung wirksamen Giftdosen zu erblicken.



Fig. 3.



Injection von 0,01 ccm einer Antiarin-Kochsalzlösung, die die zehnfache Concentration der in Versuch Fig. 2 verwandten hatte; absolute Giftmenge also wieder 0,000001 g Antiarin. Zeit = 1 Secunde.

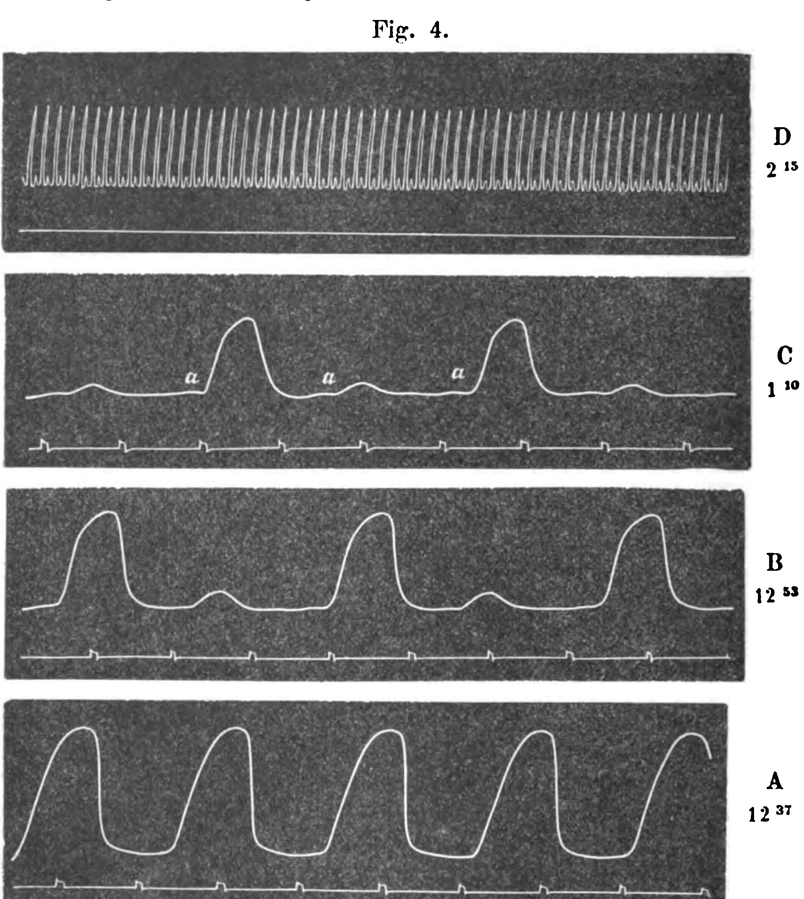
Die in Versuch Fig. 3 angewandte Menge von 0,000001 g Antiarin hat den systolischen Stillstand herbeigeführt. Ich kann nicht angeben, wieweit diese Menge von der zur Erzielung des systolischen Stillstandes nöthigen Minimalquantität absteht. Wenn aber nach Hedbom (l. c.) die kleinste Menge Antiarin, die am Herzen in situ nach subcutaner Application den systolischen Stillstand verursacht, 0,00005 g ist, so lehrt dies jedenfalls, dass bei subcutaner Einverleibung bei Weitem der grösste Theil des Giftes nicht an den Ort seiner Wirksamkeit gelangt, sondern anderwärts zu Grunde geht, vielleicht auch ausgeschieden wird.

Ein wesentliches Ergebniss der unter Fig. 2—4 mitgetheilten Versuche ist ferner die Thatsache, dass bei der gewählten Versuchsanordnung es dem Experimentator anheim gegeben ist, durch Do-

sirung die Giftwirkung bis zur Halbirung der Frequenz oder noch darüber hinaus bis zum systolischen Stillstand gehen zu lassen.

Dieses Verhalten lässt es mir zweckmässig erscheinen, das Zustandekommen der Frequenzhalbirung und das des systolischen Stillstandes gesondert zu besprechen.

Fig. 4.



Injection von 0,01 ccm der Antiarin-Kochsalzlösung, die zu Versuch Fig. 2 verwandt wurde. Absolute Giftmenge also 0,0000001 g Antiarin. Zeit für A—C 1 Secunde. Der Curventheil D ist bei langsamerer Trommelgeschwindigkeit registrirt. Die Deformationen a im Curventheil C sind Vorhofssystolen.

I. Der systolische Stillstand.

Wie der Name sagt, ist der systolische Stillstand derjenige Zustand des Ventrikels, in dem dieser, ohne rhythmisch zu pulsiren,

in anscheinend maximaler Contractionsstellung verharrt. Er ist der Abschluss einer Vergiftung, die intensiver ist als die zur Frequenzänderung führende. Einen systolischen Stillstand ohne vorausgehende Frequenzhalbirung konnte ich unter meinen Versuchsbedingungen nie constatiren.

Das allmähliche Werden des erwähnten Zustandes lässt die von mir gewählte Methode besser überblicken, als die blosse Besichtigung des Organs im Thierkörper oder die graphische Registrirung der ausgeworfenen Pulsvolumina.

Die Betrachtung der Curven 1—4 auf Taf. II lehrt ohne Weiteres, dass das Zustandekommen des Stillstandes in der systolischen Stellung unter mannigfachen Erscheinungen geschehen kann. Als deren Extreme können die Fig. 3 und 4 auf Taf. II gelten; in dem einen Falle wird die systolische Stellung unter ununterbrochener, rhythmischer Thätigkeit erreicht (Fig. 4), im anderen erst nachdem lange vorher jede rhythmische Thätigkeit überhaupt aufgehört hat. Letzterer Fall trat immer dann ein, wenn vom Ventrikel aus mit einer sehr grossen Dosis Antiarin vergiftet wurde. Immer ging in solchen Versuchen der schliesslichen systolischen Stellung des Ventrikels dessen Stillstand in Diastole voraus.

Verfolgen wir die Entstehung des systolischen Stillstandes an der Hand der Fig. 4 Taf. II, so erkennen wir, dass jede folgende Pulsation an einem höheren Punkte beginnt wie ihre Vorgängerin. Am Ende der mitgetheilten Curve haben die Curvenfusspunkte beinahe die Systolenhöhe des normalen Ventrikels erreicht. Der Abstand, der den letzten Curvenfusspunkt von der Normalabscisse trennt, darf als die Summe der Rückstände aller vorausgegangenen Einzelsystolen angesehen werden. In diesem Falle hat sich also der systolische Stillstand als Rückstandscontractur entwickelt.

Forschen wir nach der Ursache dieser Rückstandscontractur, so ergiebt uns Aufschluss die Fig. 5 Taf. II, welche durch Registrirung der Pulsationen bei grösserer Geschwindigkeit der Trommel zeigt, dass die Diastolen der Einzelpulse innerhalb eines Erregungsintervalles verlängert sind. (Vgl. den Abschnitt A mit B und C.)

Weiter sehen wir aus unserer Fig. 4 Taf. II einmal, dass das Hinaufrücken der Curvenfusspunkte schon bemerkbar ist, während der Ventrikel noch im normalen Rhythmus pulsirt, dann aber auch, dass der Process zeitweilig unterbrochen wird durch den Eintritt der Rhythmushalbirung. Während wir der ersten Erscheinung in allen Versuchen begegnen (Fig. 1—4 Taf. II), bleibt die letztere manchmal

aus; sie bleibt besonders dann aus, wenn der Ventrikel durch extrem grosse Mengen Antiarin vergiftet wurde (Fig. 2 Taf. II).

Aus der ersterwähnten Beobachtung schliessen wir, dass die Verlängerung der Diastole ein Symptom jeder Vergiftung ist, das schon vor der Rhythmushalbirung sich bemerkbar macht.

Aus der zweiten folgt, dass in den durch die eingetretene Halbirung vergrösserten Intervallen der Einzelpulsationen der Muskel trotz Verlängerung der Diastole genügend Zeit finden kann, um völlig zu erschlaffen, die Rückstandscontractur also gelöst werden kann. Dass dies aber nicht der Fall sein muss, lehrt uns die Fig. 2 Taf. II, wo die Rhythmushalbirung das Hinaufrücken der Curvenfusspunkte nicht unterbricht, wo also die Rückstandscontractur zu einer unlösbaren geworden ist.

Wenn auch zugegeben werden muss, dass die Anfänge des als „systolischer Stillstand“ endigenden Processes schon im Stadium des rhythmischen Pulsirens zu finden sind (Diastolenverlängerung), ja, wenn dieser sogar bei beständiger rhythmischer Thätigkeit sich entwickeln kann (Fig. 4 Taf. II), so darf das doch nicht hindern, anzunehmen, dass zwischen rhythmischer Thätigkeit und Entwickelung des systolischen Stillstandes kein unlösbares Band geknüpft ist. Denn der eingeleitete Process schreitet weiter fort, wenn längst die rhythmische Thätigkeit aufgehört hat; ja ich konnte mich durch specielle Versuche überzeugen, dass er an der spontan nicht schlagenden abgeklemmten Herzspitze in gleicher Weise zu Stande kommt.

Die in den beiden letzten Beobachtungen sich äussernde, weitgehende Unabhängigkeit des zum „systolischen Stillstand“ führenden Processes veranlassen mich, ihn als eine allmähliche Schrumpfung der Ventrikelmuskelzellen zu bezeichnen, ohne jedoch mit dem Worte die inneren Vorgänge im Muskel irgendwie erklären zu wollen.

II. Die Frequenzhalbirung.

Die Beobachtung des Ablaufs der Vergiftung am Herzen in situ lehrt, dass das Eintreten der Halbirung nur ein relativ kurzes Stadium des ganzen Vergiftungsprocesses ausmacht; nach einem kurz dauernden Kampfe kommt der neue Rhythmus zum Durchbruch, der je nach der Intensität der Vergiftung längere oder kürzere Zeit beibehalten wird. (Vgl. die Hedbom'sche Arbeit.)

Die graphische Registrirung der Vergiftungserscheinungen am ausgeschnittenen Herzen zeigt den Halbirungsvorgang als bestehend aus anscheinend rhythmischen, aber ungleich hohen Contractionen. Die Dauer des Processes ist wie am Herzen in situ, so auch am

ausgeschnittenen recht verschieden, meist jedoch ist die Halbirung nach 10—20 Pulsationen ausgebildet (Fig. 1, 2, 3 Taf. II). Nur in dem einen Falle Fig. 4 Taf. II)[1]) trat die Halbirung plötzlich ohne vorheriges Stadium der ungleich hohen Pulsationen auf.

Nach der vollzogenen Halbirung sind die Einzelpulsationen nach oben und unten vergrössert (Fig. 1—4 Taf. II). Während aber die Vergrösserung nach oben immer sichtbar ist, kann die nach unten durch den gleichzeitigen Schrumpfungsprocess verdeckt werden (Fig. 2 Taf. II).

Wie schon bemerkt, kann bei geeignet gewählten Dosen die halbirte Frequenz bis zum Tode des ausgeschnittenen Herzens bestehen. Bei intensiven Vergiftungen kann nach der ersten noch eine zweite Halbirung auftreten (Fig. 1 Taf. II).

Die Processe der Rhythmushalbirung und der Schrumpfung können sich gewissermaassen übereinanderschieben und so Veranlassung zu reicher Variation der Erscheinungen nach der Vergiftung geben, als deren Extreme Fig. 2 und 3 Taf. II gelten können. In Fig. 2 ist der Schrumpfungsprocess soweit vorgeschritten, dass auch die Halbirung die Diastolenverlängerung der Einzelzuckung nicht mehr ausgleicht, in Fig. 3 hört die rhythmische Thätigkeit auf, bevor noch der Schrumpfungsprocess einsetzt.

Dies sind die Vergiftungserscheinungen am Ventrikel des ausgeschnittenen Herzens. Ihre Erklärung soll im Folgenden versucht werden.

Toxicität des Antiarins für die einzelnen Herzabschnitte und Frequenz der Erregungen während der Vergiftung.

Die physiologische Grundlage dieses und der folgenden Abschnitte ist die bekannte durch die Engelmann-Gaskell'schen[2]) Untersuchungen erwiesene Thatsache, dass die die Contractionen der einzelnen Herzabschnitte auslösenden Erregungen irgendwo zwischen

1) Bei den zahlreichen, im Laufe dieser Untersuchung angestellten Vergiftungen ist mir nicht einmal wieder eine derartige Curve begegnet. In dem betreffenden Versuche wurde das Herz mit der Giftlösung betupft, worin vielleicht die Ursache des langsamen und offenbar regelmässigen Fortschreitens der Vergiftung zu suchen ist.

2) Th. W. Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendirten Herzen. II. Abth.: Ueber die Leitung der Bewegungsreize im Herzen. Pflüger's Archiv Bd. LVI. 1894. — Beobachtungen und Versuche am suspendirten Herzen. III. Abth.: Refractäre Phase und compensatorische Ruhe in ihrer Bedeutung für den Herzrhythmus. Ebenda Bd. LIX. 1895. — Ueber den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologischen Eigenschaften der grossen Herzvenen des



Atrioventriculargrenze und Hohlvenen discontinuirlich entstehen und zwar isorhythmisch den Ventrikelpulsationen und unter gleichbleibenden äusseren Umständen in stets gleichbleibenden Intervallen.

Verzeichnen wir graphisch gleichzeitig die Bewegungen des Ventrikels und Vorhofs im Laufe einer Antiarinvergiftung (Fig. 6 Taf. II), so zeigt sich, dass in Bezug auf den Rhythmus dieselben Erscheinungen wie beim Ventrikel auch am Vorhof beobachtet werden können. Auch der Vorhof verlangsamt seine Schlagfolge um die Hälfte, er kann dies noch ein zweites Mal eintreten lassen, bis auch er schliesslich stille steht. Gegen die Erscheinungen am Ventrikel besteht beim Vorhof jedoch die Verschiedenheit, dass die Halbirung wesentlich später auftritt als am Ventrikel (Fig. 6A und B Taf. II). Diese Erscheinung ist nicht etwa ein Kunstproduct, hervorgerufen durch bloss einseitige Wirkung des Giftes auf den Ventrikel, denn sie tritt in gleicher Weise am Herzen in situ mit erhaltenem Kreislauf nach subcutaner Einverleibung des Giftes auf.

Beobachten wir in jenem Stadium der Vergiftung, wo der Vorhof im halbirten Rhythmus schlägt, den Hohlvenensinus, so sehen wir, wie auf je eine Vorhofspulsation zwei Sinuspulsationen treffen, dass also der Sinus sich zum Vorhof ebenso verhält wie dieser zum Ventrikel. Hat auch der Vorhof aufgehört zu pulsiren, so bemerken wir in den meisten Fällen noch deutlich Pulsationen des Sinus. Da ich auf die graphische Registrirung der Sinusbewegungen verzichtete, kann ich über den Rhythmus der letzten Sinuspulse bloss die Angabe machen, dass sie in grösseren Intervallen als in der Norm entstehen.

Der Schluss, den wir aus diesen Beobachtungen ziehen müssen, ist der, dass die Toxicität des Antiarins für die einzelnen Herzabschnitte vom Ventrikel gegen die Hohlvenen zu continuirlich abnimmt.

Die Verschiedenheit der einzelnen Herzabschnitte beruht bekanntlich nach den Engelmann'schen Untersuchungen auf einer physiologischen Verschiedenheit der Muskelzellen. Es ist interessant, dass diese Verschiedenheit offenbar auch in dem toxikologischen Verhalten der Muskelzellen der einzelnen Herzabschnitte zu Tage tritt. Im letzteren Falle ist sie aber keine qualitative, sondern eine quantitative.

Aus der gleichzeitigen Registrirung der Vorhofs- und Ventrikel-

---

Frosches. Ebenda Bd. LXV. 1897. — Ueber den myogenen Ursprung der Herzthätigkeit. Ebenda Bd. LXV. 1897. — W. H. Gaskell, On the rhythm of the heart of the frog and on the nature of the action of the vagus nerve. Philosoph. Transact. of the Royal Society Vol. III. 1882.

pulsationen bekommen wir auch Aufschluss über die Frequenz der Erregungen während der Vergiftung.

Die Ventrikelmusculatur unterscheidet sich von der der anderen Herzabschnitte dadurch, dass sie spontan normalerweise nicht pulsirt. Daraus, sowie aus der Thatsache der discontinuirlichen Entstehung der Erregungen zur Pulsation aller Herzabschnitte in der Sinusgegend folgt, dass wir die Pulsationen der Vorhofsmusculatur als den sicht- und registrirbaren Ausdruck der dem Ventrikel zugesandten Erregungen ansehen dürfen. Wir werden also bei gleichzeitiger Registrirung von Vorhofs- und Ventrikelpulsen die Zahl der Vorhofspulse als Zahl von Erregungen ansehen dürfen, die dem Ventrikel zugesandt wurden.

Nun zeigt der oben erwähnte Versuch (Fig. 6 Taf. II), dass, während der Ventrikel seinen Rhythmus halbirt hatte, der Vorhof noch im normalen Rhythmus weiterschlug (Fig. 6 A Taf. II), daraus folgt nach den obigen Auseinandersetzungen, dass in jenem Stadium zwar Erregungen im normalen Rhythmus zu Stande kamen, aber vom Ventrikel aus irgend einem Grunde nicht beantwortet wurden.

Wie oben bemerkt, pulsirt der Sinus noch im Normalrhythmus, wenn auch der Vorhof seine Frequenz halbirt hat. Wir haben also auch diesem Zustande des Vorhofs die gleiche Deutung zu geben wie dem analogen des Ventrikels; auch der Vorhof beantwortet nur jede zweite ihm zugesandte Erregung mit einer Pulsation.

Ein indirecter, aber aus den Curven zu entnehmender Beweis dafür, dass Frequenzhalbirung beim Vorhof ebenso wie beim Ventrikel ohne Beeinträchtigung des Entstehens der Erregungen zu Stande kommen, ist aus dem Curventheil C der Fig. 6 Taf. II zu entnehmen. In diesem späteren Vergiftungsstadium pulsirte der Vorhof in Intervallen, die kein einfaches Vielfaches seiner halbirten Frequenz, wohl aber seiner normalen darstellten. (Siehe Fig. 6 C Taf. II, wo die Intervalle C_1, C_4, C_7 für die Erregungsfrequenz des Abschnittes B um je ein halbes Intervall der letzteren zu klein sind, aber ein einfaches Vielfaches der normalen Erregungsintervalle des Abschnittes A [= 3 a; 7 a, 7 a] ausmachen). Wäre im Abschnitte B die Erregungsfrequenz und nicht deren Erfolgsfrequenz halbirt worden, so wären diese obigen Intervalle unverständlich.

Auch Sinus und Hohlvenen kommen unter dem Einfluss des Antiarins in den letzten Stadien der Vergiftung zur Ruhe. Ich kann deshalb keinen Aufschluss darüber geben, ob etwa die Orte der Production der Erregungen überhaupt nicht vom Gifte beeinflusst werden. Da aber Sinus und Hohlvenen noch lange im Normalrhythmus pulsiren, nachdem Ventrikel und Vorhof zu schlagen aufhörten, glaube ich schliessen zu dürfen, dass in den Stadien der Vergiftung,

wo der Ventrikel in irgend einem Rhythmus noch thätig ist, die Production der rhythmischen Erregung durch das Gift mit Sicherheit nicht beeinflusst ist.[1])

Antiarinvergiftung am künstlich rhythmisch gereizten Herzen.

Die oben erwähnte Erscheinung, dass während der Antiarinvergiftung jede zweite Erregung vom Ventrikel nicht beantwortet wird, kann ihren Grund entweder in einer durch das Gift bewirkten Aenderung des Zustandes der Musculatur oder in einer Aenderung der Intensität der Erregungen haben. Da wir aber von der Intensität der Spontanimpulse gar keine Vorstellung haben, müssen Erklärungsversuche der erwähnten Erscheinung an der Muskelzelle ansetzen.

Ich habe deshalb versucht, die Spontanerregungen durch die bekannte Stannius'sche Ligatur auszuschalten und die Giftwirkung an dem dann künstlich rhythmisch gereizten Herzen zu verfolgen.

Das normale Herz macht unter solchen Umständen, wenn man es rhythmisch mit Oeffnungsinductionsschlägen reizt, die bei dem gewählten Rhythmus nur wenig den Schwellenwerth übertreffen, mehrere hundert Contractionen von genau gleicher Höhe, ganz wie ein spontan schlagendes, ausgeschnittenes Herz.

Unter der Wirkung des Antiarin halbirt nun auch ein derartiges Herz seinen Contractionsrhythmus (Fig. 7 Tafel III). Indessen unterscheidet sich das künstlich gereizte Herz mit der Stanniusligatur von dem spontanschlagenden dadurch, dass seine Thätigkeit im halbirten Rhythmus nur kurze Zeit währt und dann der völligen Ruhe so lange Platz macht, bis der Reiz verstärkt wird, worauf das Spiel von Neuem beginnt (Fig. 7A—E Taf. III).

---

1) Anm.: Für die Annahme, dass die Production der rhythmischen Erregungen durch die Antiarinvergiftung nicht beeinträchtigt wird, dass also der halbirten Contractionsfrequenz nicht eine halbirte Erregungsfrequenz zukommt, spricht schon a priori die Erscheinung, dass die Frequenz eben gerade halbirt ist. Würde das Gift auf den Process des Zustandekommens der Erregungen wirken, so wäre wohl eine allmähliche Frequenzänderung zu erwarten, analog dem allmählichen Process der Schrumpfung.

Die Körper der Digitalisgruppe sind specifische Muskelgifte. Der Beweis ihrer Affinität zur Nervensubstanz ist noch nie erbracht worden. Wenn Wybauw (dieses Archiv Bd. XLIV. 1900. S. 434) aus der Frequenzänderung des Herzens nach der Helleboreïnvergiftung auf eine Wirkung dieser Substanzen auf die nervösen Apparate des Herzens schliesst, so ist dies ein Argument, dessen Stichhaltigkeit durch den Nachweis der Möglichkeit einer Frequenzänderung durch Wirkung auf die Musculatur sehr in Frage gestellt wird.

Das Resultat des Versuches ist also, dass **die Antiarinvergiftung eine continuirliche Abnahme der Erregbarkeit des Herzmuskels verursacht** (nöthige Verstärkung des Reizes). **Diese continuirliche Abnahme äussert sich aber für jede Reizgrösse Anfangs periodisch** (Rhythmushalbirung).

An diesen Versuch muss ich noch einige Bemerkungen knüpfen. Die Besichtigung der Curve Fig. 7 Taf. III zeigt, dass in den ersten Vergiftungsstadien, so lange die Pulsationen isorhythmisch dem Reiz erfolgen, dieser beträchtlich abgeschwächt werden kann, ohne deshalb unwirksam zu werden. Später tritt das Umgekehrte ein: der Reiz wird unwirksam und muss, um den Rhythmus aufrecht zu erhalten, beständig verstärkt werden. Beide Wirkungen sind ohne Zweifel der Vergiftung zuzuschreiben, da diese die einzige Variable der Versuchsanordnung ist. Das Antiarin hat also ebenso wie viele andere Gifte (Anästhetica, Morphin u. s. w.) die Eigenschaft, die Erregbarkeit der lebenden Substanz seiner specifischen Affinität mit einem positiven Vorschlag herabzusetzen.

Ferner: Am Schlusse eines jeden derartigen Versuches folgte immer eine Reihe von spontanen Pulsationen (Fig. 7 Taf. III). An eine Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung, die übrigens auch schon von Bowditsch[1]) bei der Delphininvergiftung constatirt wurde, ist indess bei unseren unzureichenden Kenntnissen des Wesens der Stannius'schen Ligatur nicht zu denken. Es sei nur bemerkt, dass bekanntlich auch am normalen Herzen die Stannius'sche Ligatur nach längerer Dauer ihres Bestehens unwirksam wird.

Eine weitere Bemerkung betrifft das Ausbleiben der Vergrösserung der Einzelexcursionen nach der Halbirung. Die Vergrösserung vermisste ich nie an Herzen, die ihren Spontanrhythmus halbirten. Bekanntlich beantwortet der Herzmuskel jeden wirksamen Reiz mit einer maximalen Zuckung (Bowditsch). Diese Zuckung ist indess nur relativ maximal, denn ihre Höhe ist ausserdem abhängig von der Reizfrequenz, mit der sie im umgekehrten Verhältniss steht. (Je rascher die Reizfrequenz, desto niedriger die Zuckungshöhe. [Bowditsch l. c.][2]). Die absolut-maximale Zuckung ist demnach nur

---

1) H. P. Bowditsch, Ueber die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig. VI. Jahrg. 1871. S. 139.

2) Anm.: Auf die gesetzmässige Abhängigkeit der Zuckungshöhen von den Reizpausen ist übrigens lange vor Bowditsch in unzweideutiger Weise von Ludwig und Hoffa hingewiesen worden. M. Hoffa und C. Ludwig, Zeitschrift für rationelle Medicin Bd. IX. 1850. S. 107.

bei einem ganz bestimmten Rhythmusoptimum zu erreichen. Schlägt ein Herz schon im Normalzustand in diesem Rhythmusoptimum, so kann eine Frequenzhalbirung keine Erhöhung der Curven mehr bringen.

Es wäre immerhin möglich, dass die beim künstlich gereizten Herzen beobachtete Ausnahme von den Bowditsch'schen Sätzen auf obige Weise sich erklären liesse; indessen möchte ich auf einen solchen Erklärungsversuch keinen besonderen Werth legen, wiederum, weil uns das eigentliche Wesen der Stannius'schen Ligatur unbekannt ist. Wir dürfen uns über Ausnahmen gegen die Norm eben nicht wundern bei einem Präparate, an dem wir das Vordringen der natürlichen Erregungen durch einen starken Eingriff gehemmt haben, an dem wir die natürlichen Erregungen ersetzen durch qualitativ andere, in einem Rhythmus, der dem in unbekannter Weise geänderten Zustande des Herzmuskels nicht angepasst werden kann.

Verhalten der refractären Periode während der Antiarinvergiftung.

Ich bin im vorigen Capitel zu dem Schlusse gekommen, dass die Abnahme der Erregbarkeit des Herzmuskels durch die Antiarinvergiftung sich periodisch äussert. Da wir wissen, dass schon am normalen Herzen die Erregbarkeit periodisch schwankt, ergiebt sich die Nothwendigkeit, diese Schwankung während der Antiarinvergiftung zu untersuchen.

Es sei mir gestattet, einige Bemerkungen über die refractäre Phase des normalen Herzmuskels voraus zu senden.

Bekanntlich findet im thätigen Herzmuskel und in ursächlichem Zusammenhang mit der Thätigkeit eine vorübergehende Herabsetzung der Erregbarkeit statt. Den Ablauf dieser negativen Erregbarkeitsschwankung nannte ihr Entdecker Marey[1]) die refractäre Phase des thätigen Herzmuskels.

Marey fand, dass ein künstlicher Reiz, der den Herzmuskel während seiner Zusammenziehung, resp. Wiederausdehnung trifft, nicht wie beim Skelettmuskel, eine superponirte Zuckung auslöst, sondern entweder unwirksam ist, oder eine neue, ausserrhythmische Extracontraction auslöst; während einer gewissen Zeit, die auf der verzeichneten Curve um deren Gipfelzeit herum liegt, ist der Muskel für jeden unserer künstlichen Reize unerregbar.

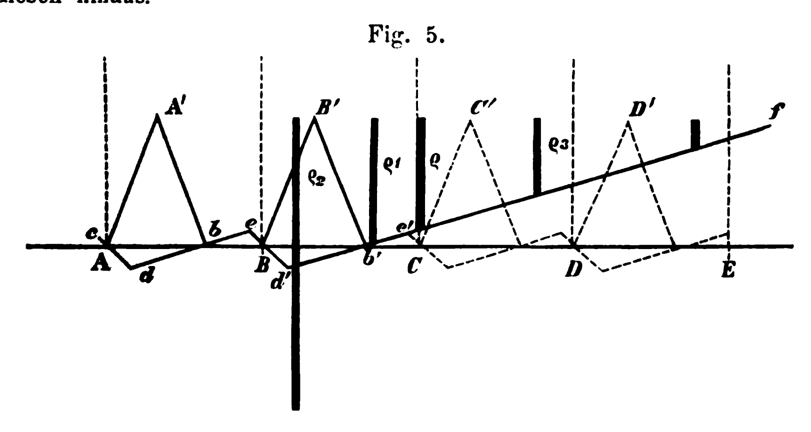
Die Weiterverfolgung dieser Erscheinung ist der Zweck mehrerer Untersuchungen Engelmann's (l. c.) gewesen.

1) E. J. Marey, Des excitations électriques du coeur. Physiologie experimentale. Travaux du laboratoire Vol. II. 1876. (Bowditsch [l. c.] war die refractäre Phase noch unbekannt.)



Die zeitliche Ausdehnung der refractären Phase ist nach ihm verschieden je nach der Stärke des künstlichen oder Extrareizes. Im Allgemeinen ist sie um so kürzer, je intensiver der Extrareiz ist. Um einen bestimmten Punkt des aufsteigenden (systolischen) Curvenastes herum ist die Unerregbarkeit des Muskels künstlichen Reizen gegenüber eine absolute; daran schliesst sich an die Phase der relativen Unerregbarkeit, d. h. der bloss herabgesetzten Erregbarkeit, welch letztere im Laufe der Diastole beständig zunimmt, um beim Beginn der neuen rhythmischen Contraction den Ausgangswerth wieder erreicht zu haben. Die neue Erregung findet also die Musculatur im selben Zustande wie die letzt vorhergegangene und die durch die neue Erregung ausgelöste Systole ist deshalb ebenso gross wie die vorige. Durch die neue Contraction wird natürlich die Erregbarkeit wieder in der gleichen Weise herabgesetzt. Bleibt aber die zweite Erregung aus irgend einem Grunde aus, so steigt die im Momente der fälligen Erregung am Normalwerth angelangte Erregbarkeit noch über diesen hinaus.

Fig. 5.



Die Steigerung der Erregbarkeit während der Ruhe des Muskels geht nach einer einmaligen Contraction nicht in infinitum weiter. Sie erleidet vielmehr nach einiger Zeit aus noch unbekannten Gründen eine Herabsetzung unter die Norm.

Ich habe versucht, in Fig. 5 eine schematische Darstellung der Erregbarkeitsänderung, die der Herzmuskel durch die Thätigkeit erleidet, zu geben.

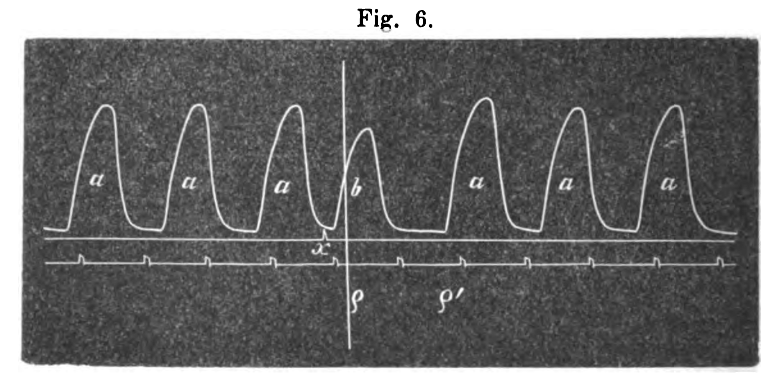
A—B; B—C; C—D seien die Intervalle, innerhalb welcher die natürlichen Erregungen auf die Ventrikelmusculatur treffen. Die Strecke A A′ B, B B′ C u. s. w. der Ablauf der Ventrikelsystole und -Diastole, die Curve c d e der gleichzeitige Ablauf der Erregbarkeitsänderung. Die Erregbarkeit sinkt kurz vor Beginn der Systole im Stadium der latenten Erregung. Solange die Curve unter der Abscisse verläuft, ist der Ventrikel für unsere künstlichen Reize absolut unerregbar, dann steigt die Erregbarkeit wieder an, bis sie durch den Beginn der nächsten Systole von Neuem herabgedrückt wird. Nehmen wir an, dass ein künstlicher Reiz von der Grösse ϱ im Stande ist, an der Stelle und im Zeitpunkte des

Auftreffens der spontanen Erregung, die folgende rhythmische Contraction C C′ D auszulösen, so wird nur ein grösserer ϱ_1 eine arrhythmische Extracontraction früher als ϱ zu Stande bringen, während beliebig starke Reize ϱ_2 während der Zeit B—b′ unbeantwortet bleiben. Fällt eine rhythmische Erregung aus (C C′ D und D D′ E), so wächst die Erregbarkeit immer noch fort (d′ e′ f) und der später kommende Reiz ϱ_3 braucht entsprechend seinem Abstand vom Beginn der letzten Contraction weniger intensiv zu sein, um doch noch eine Contraction auszulösen.

Fig. 6 zeigt eine derartige Extracontraction auf einen wirksamen künstlichen Extrareiz (bei x).

Eine auffällige Erscheinung dabei ist, dass die Diastole der Extracontraction länger ist wie die der rhythmischen Contractionen. Die Erscheinung erklärt sich daraus, dass die zwar zu Stande gekommene rhythmische Erregung ϱ die Musculatur im Zustand der Unerregbarkeit, d. h. der refractären Phase der Extracontraction, antraf, also auch nicht beantwortet wurde. Die folgende rhythmische Erregung ϱ', löst dann prompt

Fig. 6.



die rhythmische Contraction aus. Diese Thatsache der Pausenverlängerung nach einer Extracontraction nennt Engelmann das Gesetz von der Erhaltung des Rhythmus.[1])

Das Herz beantwortet bekanntlich jeden wirksamen Reiz mit einer relativ maximalen Contraction (s. o. S. 361), d. h. unter Verwendung aller im Momente der Erregung vorhandenen potentiellen Energie, es ist also auch jede Extracontraction als eine relativ maximale anzusehen. Da aber (Bowditsch l. c.) die Contractionshöhe eine Function ist der ihr vorhergegangenen Ruhepause, ausserdem direct proportional der vorhandenen potentiellen Energie, ist ohne Weiteres verständlich, warum die Extracontraction kleiner, die ihr folgende rhythmische aber grösser als die anderen rhythmischen sind.

1) In der Pausenverlängerung nach der Extracontraction liegt der Engelmann'sche Beweis des discontinuirlichen Entstehens der Erregungen. Gaskell (l. c.) bewies dasselbe dadurch, dass er durch alleinige Erwärmung des Sinus den Vorhof und den Ventrikel zum rascheren Schlagen brachte, während alleinige Erwärmung des Ventrikels keine Frequenzsteigerung im Gefolg hatte.

Beim Studium des Verhaltens der refractären Phase während der Vergiftung wurde zuerst die zeitliche Ausdehnung der relativ-refractären Phase (siehe die dem Capitel vorausgeschickten Bemerkungen) gegen einen künstlichen Reiz von zwar willkürlich gewählter, aber während des ganzen Versuchs beibehaltener Intensität ermittelt. Der künstliche Reiz bestand in einem Oeffnungsinductionsschlag, der durch Drehen eines rotirenden Abblenders mit der Hand im beliebigen Moment erzeugt und durch zwei mit geringem Abstand von einander der Herzspitze anliegende Platinelektroden dem Präparate zugesandt wurde. Bei rotirender Kymographiontrommel wurde nun die vom Ventrikel verzeichnete Curve beobachtet und während verschiedener Einzelzuckungen an verschiedenen Stellen des Curvenverlaufes der Ventrikel künstlich gereizt. Dabei zeigte es sich, dass, je nach dem Abstand des Reizmomentes vom Zeitpunkte des Systolenbeginns, der künstliche Reiz entweder eine Extrazuckung auslöste oder nicht. Derjenige Abstand vom Beginn der Systole, in dem der künstliche Reiz eben gerade noch wirksam war, ergab dann die zeitliche Ausdehnung der relativ-refractären Phase für die gewählte Reizgrösse.

Nachdem so der künstliche Reiz in seiner Intensität auf einen bestimmten Punkt der Curve der normalen Erregbarkeitsschwankung eingestellt war, wurde das Herz vergiftet und von Zeit zu Zeit der künstliche Reiz dem Präparat zugesandt. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Reiz in dem Abstand vom Systolenbeginn das Präparat traf, wo er nach den vorausgegangenen Normalversuchen gerade noch wirken musste.

Dabei stellte es sich nun heraus, dass im Ablauf der Vergiftung der Reiz früher oder später an dem für ihn charakteristischen Punkte unwirksam wurde und zwar um so früher, je intensiver die Vergiftung gewählt war. Die Zeit, die vom Beginn der Vergiftung an verstreicht, bis ein Reiz unwirksam wird, erwies sich hingegen als unabhängig von der Intensität des Reizes, sofern nur dieser vorher auf die ihm zukommende refractäre Phase des normalen Herzmuskels eingestellt war. Der an dem bestimmten Punkte des Curvenablaufs unwirksam gewordene Reiz braucht nur verstärkt zu werden, um wieder Extracontractionen auszulösen. Indessen ist auch die Wirksamkeit des verstärkten Reizes nicht von Dauer. Nach einiger Zeit versagt auch er, wobei wiederum die neuerliche Verstärkung den Reiz an der alten Stelle zum wirksamen macht u. s. w.

Wird umgekehrt die Reizgrösse im ganzen Verlaufe des Versuches beibehalten, so muss, sobald einmal der Reiz an seiner be-



stimmten Stelle versagt hat, der zeitliche Abstand des Auftreffens des Reizes vom Beginn der Systole vergrössert werden, damit der gleichbleibende Reiz wirksam bleibt. Auch hier muss im Laufe der Vergiftung dieser Abstand continuirlich vergrössert werden, um den Reiz dauernd wirksam zu erhalten.

Während wir aus der ersten Reihe von Versuchen (Verstärkung des Reizes) auf eine continuirliche Herabsetzung der Erregbarkeit des Herzmuskels unter der Wirkung des Giftes schliessen, ergiebt die zweite Reihe (Vergrösserung des Reizabstandes), dass sich die Abnahme der Erregbarkeit innerhalb der natürlichen Erregungsintervalle als Verlängerung der refractären Phase des Muskels äussert.

Ich glaube behaupten zu dürfen, dass die Verlängerung der refractären Phase als ein besonderer, in der speciellen Organisation der Herzmuskelzellen begründeter Ausdruck der durch das Gift bewirkten allgemeinen absteigenden Aenderung der Erregbarkeit dieser Zellen anzusehen ist.

Schlussfolgerungen: Dieselben Folgen, die die Verlängerung der refractären Phase für die Wirksamkeit des künstlichen Reizes hat, muss sie auch äussern für die der natürlichen Erregungen. Der Moment, wo diese unwirksam werden, ist gleichbedeutend mit dem Beginn der Rhythmushalbirung (siehe bes. Taf. II Fig. 4). In diesem Zustande der Erregbarkeitsherabsetzung verfällt also jede zweite vom Vorhof her ankommende Spontanerregung dem Schicksal eines unwirksamen Extrareizes, d. h. ihre Ankunft am Ventrikel fällt in das Stadium der refractären Phase der Musculatur nach der vorhergehenden Contraction.

Aus den bisherigen Mittheilungen folgt auch, dass der halbirte Rhythmus nach der Vergiftung erst dann einem noch langsameren Platz macht, wenn die Verlängerung der refractären Phase bis in das dritte Erregungsintervall hineinreicht.

Ich habe gefunden, dass Vergiftungen, die die refractäre Phase bis ins dritte und vierte Erregungsintervall hinein verlängern, zu den intensiven, nur mit grossen Dosen erreichbaren, tödtlichen gehören, während die bloss zur Halbirung führende Vergiftung eine nicht tödtliche ist und beliebig lange aufrecht erhalten werden kann.

Wie sich unter der Wirkung des Giftes die Erregbarkeit des Herzmuskels zu einem gewissen Zeitpunkte gegen die natürliche Erregung verhalten würde, können wir aus dem Wirken oder Nichtwirken unserer künstlichen Reize in diesem Momente nicht ohne Weiteres erfahren. Denn jeder künstliche Reiz, den wir anwenden können, ist stärker als derjenige

künstliche, der an Stelle und im Momente der natürlichen Erregung die rhythmische Pulsation eben noch auslösen würde. So fand ich oft, dass, während des Pulsirens im halbirten Rhythmus und besonders in den ersten Stadien dieses Zustandes, der künstliche Reiz an Stelle der erwarteten Spontanerregung dem Muskel mit Erfolg applicirt werden kann. In solchen Fällen ist eben die Intensität der Spontanerregung unter die Schwelle gesunken, während der stärkere künstliche Reiz sich noch wirksam erweist.

Da es sich bei den erwähnten Versuchen um mehrere Hundert von bei grösserer Trommelgeschwindigkeit registrirten Einzelzuckungen

Fig. 7 a.
Vor der Vergiftung.

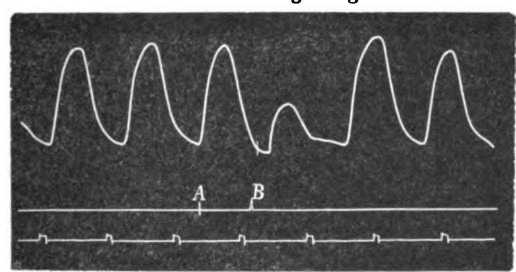
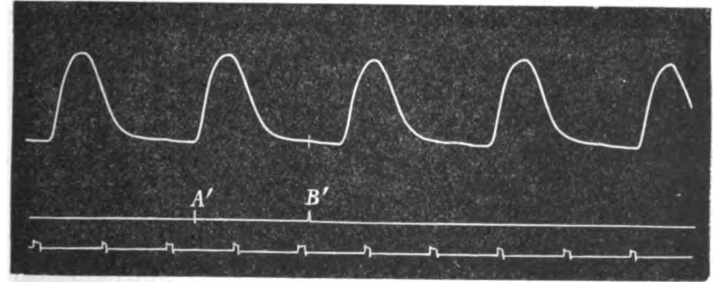


Fig. 7 b. Nach der Halbirung.



Der am normalen Ventrikel im Abstand A—B wirksame Reiz ist nach der Halbirung im grösseren Abstand A′—B′ unwirksam.

handelte, die sich auch protokollarisch nicht gut wiedergeben lassen, muss ich mich auf die Mittheilung eines typischen Repräsentanten (Fig. 7 a und b) beschränken.

Ausserdem soll den Ablauf des ganzen Processes die folgende nach einem Versuche entworfene schematische Darstellung veranschaulichen.

Fig. 8. Schematische Darstellung des Verhaltens der refractären Phase im Verlauf einer Antiarinvergiftnng.

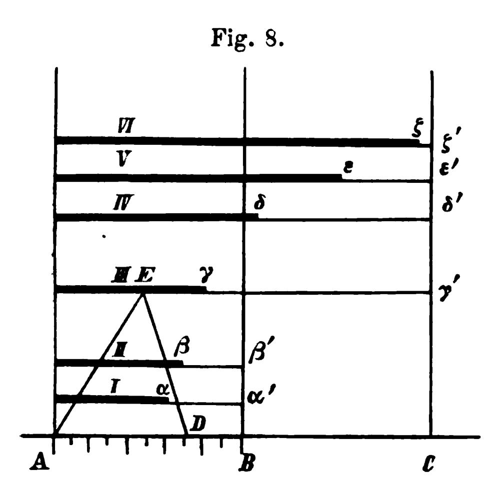
A B = B C entspricht dem Erregungsintervall; A E—E D B der Systole und Diastole des Ventrikels in einem derartigen Intervalle. I die

Dauer der refractären Periode des normalen Herzens gegen den gewählten Reiz. II—VI derselben nach der Vergiftung. Und zwar II nach 5, III nach 10, IV nach 15, V nach 20 und VI nach 25 Minuten. Bei IV bestand bereits der halbirte Rhythmus.

Einfluss der Verlängerung der refractären Phase auf die Curvenhöhe der Einzelsystolen.

Aus der Betrachtung der Curven Taf. II Fig. 1, 2, 3 ist ersichtlich, wie im Verlaufe der beiden durch den Eintritt der Halbirung geschiedenen Thätigkeitsphasen, die Excursionen des Ventrikels gegen das Ende einer jeden Phase allmählich kleiner werden. Es rücken aber nicht nur die Curvenfusspunkte in die Höhe, was durch die Diastolenverlängerung, resp. den Schrumpfungsprocess genügend er-

Fig. 8.



klärt wäre, sondern es sinken auch die Curvengipfelpunkte continuirlich abwärts der Abscisse zu. Die verzeichnete Curvenreihe macht den Eindruck des Eingeschnürtseins so lange bis jede Pausenverlängerung die Einschnürung löst. Das heisst: Die Menge potentieller Energie, die bei rhythmischer Thätigkeit jeder Einzelzuckung zu Gebote steht, wird durch die Antiarinvergiftung continuirlich gemindert. Da wir anderseit sahen, dass auch die refractäre Phase durch unsere Vergiftung continuirlich verlängert wird, hindert uns nichts anzunehmen, dass Verlängerung der refractären Phase und Minderung der jeweils gebildeten potentiellen Energie innerhalb der Erregungsintervalle Ausdruck ein und desselben Vorganges sind; dass also Verlängerung der refractären Phase zur Abschwächung der Systolenhöhen führt.

Für unseren Fall heisst dies: Die Antiarinvergiftung wirkt hemmend auf den Process der rhythmischen Production potentieller Energie im Herzmuskel.

Vergleichen wir an der Hand dieser theoretischen Auseinandersetzungen unsere Curven mit dem Schema Fig. 8 S. 368, so ergiebt sich, dass die Einzelcurven in einem Zustand des Herzens wie ihn II und III der Fig. 8 darstellt, niedriger sein werden als die Curven des Normalzustandes I.

Auch die Erscheinung, dass nach jeder Frequenzverlangsamung die Excursionen des Ventrikels grösser sind, wird uns verständlich, wenn wir uns der bekannten, mehrfach citirten Thatsache erinnern, dass Pausenverlängerung die Systolen vergrössert.

Da unmittelbar nach Eintritt der Halbirung des spontanen Rhythmus die refractäre Periode eben gerade ins zweite Erregungsintervall hineinreicht, kann ihr durch den Ausfall der Systole eine längere Zeit der Production potentieller Energie folgen, als vor der Halbirung, ja als selbst im Normalzustand des Muskels. In Uebereinstimmung damit erscheinen stets die ersten Systolen nach der Halbirung grösser als die des Normalzustandes.

Nehmen wir wiederum an der Hand unseres Schemas an, dass im Zustande, der durch IV repräsentirt ist, die Halbirung vollzogen war, so ist die Pausenzeit bis zur Ankunft der nächsten rhythmischen wirksamen Spontanerregung ($\delta - \delta'$) grösser als etwa die Zeit $\beta - \beta'$ in der Normalfrequenz II. Andererseits ist trotz bestehender Halbirung im Zustande VI die Curvenhöhe niedriger zu erwarten als im Zustand II ($\zeta - \zeta' < \beta - \beta'$).

Bei der Vergiftung durch grosse Mengen Antiarin schreitet die Minderung der Production potentieller Energie continuirlich weiter, die Systolen werden ebenso continuirlich niedriger. Durch geeignete Dosirung können wir aber das erste, eben zur Halbirung führende Vergiftungsstadium zu einem beliebig lange dauernden machen — also einen Zustand herbeiführen, wo durch die Vergiftung die Systolen höher werden als im Normalzustand.

Entstehung der Frequenzhalbirung.

Während die bisherigen Ausführungen uns Aufschluss geben, warum die Thätigkeit im halbirten Rhythmus längere oder kürzere Zeit bestehen bleiben kann, lassen sie uns im Unklaren über die Ursachen der Entstehung der Halbirung. Lediglich für den ein einziges Mal zur Beobachtung gelangten, durch Fig. 4 Taf. II repräsentirten Fall, wo die Halbirung zwischen zwei auf einanderfolgen-

den Systolen vollzogen war, genügt als Erklärung die Verlängerung der refractären Phase, wenn man eine so gleichmässige Zunahme derselben annimmt, dass an dem bestimmten Punkte die Intensität der Spontanerregung sich als unterschwellig erwies.

Ungenügend zur Erklärung der Entstehung des halbirten Rhythmus ist aber die constatirte Thatsache, in allen jenen anderen Fällen, wo die Halbirung gewissermaassen als „Kampf" vor sich geht, wo in scheinbar offenem Widerspruch mit den Bowditsch'schen Sätzen grosse und kleine anscheinend rhythmische Contractionen miteinander alterniren (cf. bes. Taf. II Fig. 1).[1])

Von diesen Fällen haben wir alle jene als undiscutirbar auszuscheiden, wo die Halbirung gleichzeitig mit der sogenannten Herzperistaltik auftrat, da dabei ja zu ungleichen Zeiten verschiedene Abschnitte des Ventrikels ihre Thätigkeit verzeichnen.

Es bleibt also nur jene Gruppe von Vergiftungen, wo auf sichtlich unregelmässige Weise, aber ohne Peristaltik, die Halbirung zum Durchbruch kam. Das Fehlen der Peristaltik musste natürlich die genaue Besichtigung des Präparates ergeben.

Zuvörderst ist die Annahme einer Discontinuität des Vergiftungsvorganges im Sinne eines Kampfes der Muskelzellen mit dem Gifte, in dem einmal diese, dann jenes die Oberhand haben sollte, eine gezwungene Vorstellung. Es ist a priori durchaus wahrscheinlich, dass auch das Uebergangsstadium vom normalen Rhythmus zum halbirten einem continuirlichen Processe zuzuschreiben ist.

Registriren wir den Halbirungsvorgang bei grösserer Geschwindigkeit der Trommel, so ergiebt die genaue Ausmessung immer, dass der Process in einem Zeitraume sich abspielt, der kein einfaches Vielfaches des Normalerregungsintervalles ist. In mehreren darauf hin angestellten Versuchen konnte ich das Zeitplus gegen das einfache Vielfache als im Maximum etwa die Hälfte eines Erregungsintervalles bestimmen (Fig. 9 Taf. III), während nach vollzogener Halbirung die Systolen genau den doppelten Erregungsintervallen erfolgen.[2])

1) Anm.: Einen Fall von anscheinend grosser Regelmässigkeit des Entstehens der Halbirung stellt Fig. 2 Taf. II dar, wo jeweils die zweite Systole continuirlich kleiner wird, bis sie schliesslich ganz ausfällt. Erklären liesse sich die Erscheinung vielleicht mit der Annahme, dass niedrigere Contractionen eine kürzere refractäre Phase besitzen und demnach in der rhythmischen Thätigkeit ein längeres Stadium der zunehmenden Erregbarkeit. Doch müssten daraufhin erst specielle Untersuchungen angestellt werden.

2) Anm.: Die Anstellung derartiger Versuche erfordert die Registrirung des ganzen Vergiftungsprocesses bei grosser Trommelgeschwindigkeit. Herr Professor

Es stellte sich also heraus, dass die strenge Rhythmicität der Ventrikelcontractionen während des Halbirungsprocesses zeitweilig aufgehoben ist.

Da der Vorhof, der bekanntlich erst nach dem Ventrikel seine Frequenz halbirt, während am Ventrikel der Halbirungsvorgang sich abspielt, im ungeänderten Normalrhythmus schlägt, ist die Annahme berechtigt, dass im Gegensatz zu den Ventrikelcontractionen die Erregungen zu diesen im ungeänderten Normalrhythmus erfolgen.

Dementsprechend bemerkt man auch, dass bei Curven, in denen der Halbirungsvorgang des Ventrikels gleichzeitig mit der Thätigkeit des Vorhofs verzeichnet wurde, nach Beendigung des Halbirungsvorganges die Vorhofscurvenreihe zu der des Ventrikels eine geänderte, aber in der Folge beibehaltene Stellung eingenommen hat (Fig. 9 C, D, E Taf. III).

Dies veranlasste mich, das Verhalten der Ueberleitungszeit im Laufe der Antiarinvergiftung in den Bereich der Untersuchung zu ziehen.

Unter Ueberleitungszeit versteht man bekanntlich jene Zeit, die verstreicht, bis auf die Vorhofssystole die Ventrikelsystole folgt. Sie beträgt am normalen Herzen nach Engelmann (l. c.) nur Bruchtheile von Secunden.

Bei Anstellung der Versuche zog ich es vor, den Vorhof nicht direct schreiben zu lassen, sondern veranlasste ihn, den Moment seines Systolenbeginns indirect auf dem diastolischem Theile der vom Ventrikel verzeichneten Curve zu markiren. Ich verfuhr zu diesem Zwecke einfach in der Art, dass der Vorhof mit Hilfe eines Platinhakens gefasst und unter nur mässiger Dehnung durch einen unelastischen Faden mit der Wand der feuchten Kammer verbunden wurde. Der Moment des Beginns der Vorhofssystole markirt sich so als sichtbare Deformation der Ventrikelcurve. (Bekanntlich markirt sich so auch der Vorhof bei den Versuchen am suspendirten Herzen in situ. Engelmann.)

Die Versuche lehrten nun, dass die Marke des Beginns der Vorhofssystole im Laufe der Vergiftung am diastolischen Theil der jeweils vorhergehenden Ventrikelcurve continuirlich in die Höhe rückt (Fig. 12 Taf. IV) und vom Beginn der zu ihr gehörenden Ventrikelsystole einen immer zunehmenden Abstand nimmt. Die erste Erscheinung muss natürlich auch eintreten, wenn bloss die Ventrikeldiastolenzeit verlängert ist. Allein die Projection der Momente des

---

Hering hatte die Liebenswürdigkeit, mir dazu ein grosses Schleifenkymographion des physiologischen Institutes zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihm zu Dank verpflichtet bin.

Beginns von zwei zusammengehörenden Vorhofs- und Ventrikelsystolen zu verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung auf die Abscisse klärt uns darüber auf, dass im Laufe der Vergiftung thatsächlich das Intervall dieser beiden Momente zunimmt (siehe Fig. 11 Taf. IV). Diese Zunahme hält aber nur bis etwa zum Ende des Halbirungsprocesses an, denn wenn dieser abgelaufen ist, haben die Vorhofssystolen von ihren zugehörigen Ventrikelsystolen zwar einen gegen die Norm vergrösserten, aber während des Pulsirens im halbirten Rhythmus constant bleibenden Abstand (siehe Fig. 9C Taf. III). Das heisst aber: Durch die Antiarinvergiftung wird die Ueberleitungszeit bis zu einem constant bleibenden Maximum verlängert.

Aus verschiedenen Versuchen entnehme ich, wie schon oben bemerkt, dass die Verlängerung der Ueberleitungszeiten im Maximum etwa die Zeit eines halben Erregungsintervalles ausmacht.

Die Deutung der Thatsache kann eine doppelte sein. Einmal können wir annehmen, dass unser Gift, wie es die Erregbarkeit der Ventrikelmusculatur schädigt, so auch das Stadium von deren latenter Erregung — die Zeit, die verstreicht von der Ankunft des Erregung bis zum Sichtbarwerden der mechanischen Reaction auf diese — verlängert. Vielleicht aber auch kann das Gift in bloss quantitativ anderer Weise wie die Ventrikelmuskelzellen jene hypothetischen Gaskell'schen Blockfasern zwischen Vorhof und Ventrikel alteriren, die ja schon am normalen Herzen für die Verzögerung der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Ventrikel verantwortlich gemacht werden. Zur Entscheidung der Frage genügt indess mein Versuchsmaterial nicht.

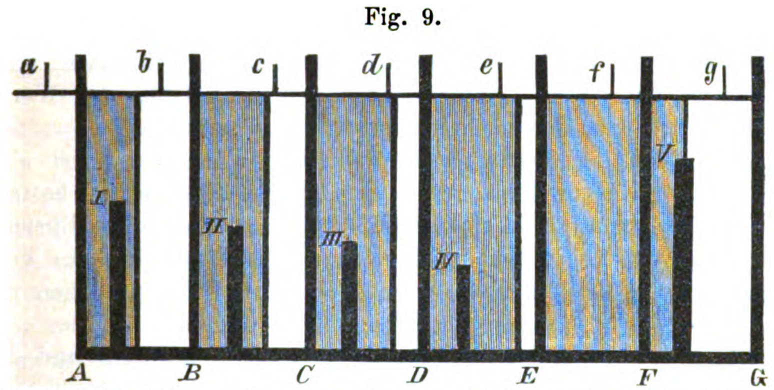
Wir haben gesehen, dass gleichzeitig zwei Processe während der Vergiftung ihre Wirkung äussern. Das, was bei der Entstehung der Halbirung uns unverständlich erschien, war die regellos verschiedene Höhe der Einzelzuckungen. Suchen wir uns deshalb verständlich zu machen, welchen Einfluss jeder von den beiden Processen für sich allein auf die Curvenhöhen äussern kann.

A. Die Wirkung der Verlängerung der refractären Periode wurde oben als eine Abnahme der Curvenhöhe klargelegt. Die schematische Zeichnung Fig. 9 soll versinnbildlichen, wie diese Wirkung sich bei fortschreitender Verlängerung der refractären Phase während der rhythmischen Thätigkeit äussert.

B. Umgekehrt stellt die schematische Zeichnung Fig. 10 den Effect der alleinigen Verlängerung der Ueberleitungszeiten ohne Berücksichtigung der gleichzeitigen Verlängerung der refractären Phase dar.

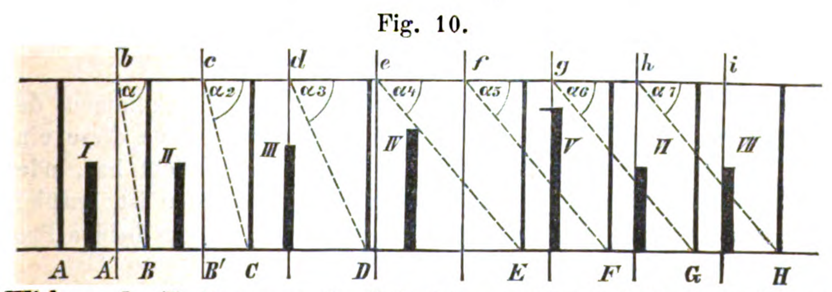
Es seien b—i die während der Vergiftung im ungeänderten Rhythmus entstehenden Erregungen; die Strecke A′ B; B′ C u. s. w. die Ueberleitungszeiten, deren continuirliche Zunahme die fortschreitende Verkleinerung des Winkels α (allerdings in übertriebenem Maasse) andeuten soll. Wir sehen nun, wie durch die Verlängerung der Ueberleitungszeiten die Contractionsintervalle des Ventrikels grösser

Fig. 9.



Wirkung der Verlängerung der refractären Periode auf die Einzelsystolenhöhen. A B—F G seien die gleichbleibenden Erregungsintervalle, die schraffirten Theile der Intervalle stellen die refractäre Phase dar, die continuirlich zunimmt; die dicken Verticalstriche die infolgedessen continuirlich abnehmenden Zuckungshöhen. Die eingetretene Halbirung macht eine plötzliche Erhöhung der Einzelcurven.

Fig. 10.



Wirkung der Verlängerung der Ueberleitungszeiten auf die Curvenhöhen.

und grösser werden (vgl. A B mit C D) und wie sich Erregungsintervalle und Contractionsintervalle gegen einander verschieben, so zwar, dass z. B. bei Beendigung des 4. Contractionsintervalles schon mehr als 5 Erregungsintervalle verflossen sind. Wenn die Verlängerung der Ueberleitungszeiten ihren maximalen, constanten Werth angenommen hat ($\measuredangle\ \alpha_4 = \alpha_5$), so sind auch die Contractionsinter-

valle wieder gleich den normalen (E F = A B). Dass diese auf die Thatsache der Discontinuität der Entstehung der Erregungen und die der Verlängerung der Ueberleitungszeit während der Vergiftung gestützte Speculation berechtigt erscheint, lehrt die genaue Ausmessung der Curve Fig. 10 B, C Taf. IV. Wir erkennen daraus, dass die Ventrikelsystolen in der Art nicht im beibehaltenen Normalrhythmus erfolgen, dass während des Halbirungsprocesses jede folgende Ventrikelsystole um einen allerdings geringen Bruchtheil des Systolenintervalls später erfolgt als ihre Vorgängerin und schliessen, dass die Summe aller dieser kleinen Bruchtheile schliesslich den Werth ausmacht, um den die Ueberleitungszeit vergrössert ist.

Der Effect der Verlängerung der Ueberleitungszeiten ist also einer continuirlichen Pausenverlängerung gleichkommend, besteht demnach (Bowditsch) in einer continuirlichen Zunahme der Curvenhöhen (Fig. 10), die jedoch mit Erreichung des Maximums der Verlängerung der Ueberleitungszeiten wieder auf ihre Normalhöhen zurücksinken.

Die Processe der Verlängerung der refractären Phase und der Ueberleitungszeiten sind in der Wirkung auf die Curvenhöhen nach den obigen Ausführungen antagonistisch. Da sie aber beide gleichzeitig sich am Herzen abspielen, müssen ihre entgegengesetzten Wirkungsäusserungen miteinander interferiren.

Ich glaube, dass durch diese Ausführungen die Eingangs beanstandeten Ausnahmen von den Bowditsch'schen Sätzen als nur scheinbare sich erweisen, und dass auch der Halbirungsprocess als das Resultat eines continuirlichen Vergiftungsvorganges angesehen werden darf.

Wieweit jedoch an dem schliesslichen Zustandekommen der Halbirung der eine oder andere Process betheiligt ist, ob diese eintritt, wenn die Ueberleitungszeit ihr Maximum erreicht hat, oder wenn die natürliche Erregung unterschwellig geworden ist, darüber fehlt uns natürlich eben wegen der Gleichzeitigkeit der beiden Processe jeder Anhalt.

Während der Niederschrift dieser Arbeit kam mir eine Untersuchung von Brondgeest[1]) zu Gesicht, der nach Engelmann's Methode am suspendirten Herzen in situ die Wirkung des Digital. purum Germ. Merck studirte.

1) P. Q. Brondgeest, Waarnemingen omtrent der invloed van Digital. pur. Germ. Merck op het kikvorschhart met behulp von de suspensie-methode verricht. Ned tijdschrift voor Geneeskunde. 1897. Deel I. No. 4.

Brondgeest beobachtete eine anfängliche Frequenzverlangsamung, die gleichmässig Vorhof und Ventrikel betrifft, und eine spätere, die dem halbirten Rhythmus meiner Untersuchung gleichzusetzen ist. Für die erstere macht er eine Reizung der Vagusendigungen verantwortlich, während er die letztere durch die auch von ihm beobachtete Behinderung der Erregungsleitung für erklärt hält. Merkwürdigerweise beobachtete Brondgeest nie das Zustandekommen des systolischen Stillstandes, womit er mit meinen Resultaten und denen der Mehrzahl der anderen Forscher im Widerspruch steht. Auch eine als Vagusreizung deutbare Erscheinung konnte ich nicht beobachten.

Bei der Verschiedenheit von Brondgeest's und meiner Methode und vielleicht auch der der benutzten Gifte, glaube ich von Erklärungsversuchen der Beobachtungsdifferenzen abstehen zu sollen. Doch sei mir die Bemerkung gestattet, dass auch ich Anfangs am suspendirten Herzen in situ gearbeitet habe, die Methode jedoch wieder verliess, da es mir schien, als seien die nach der Injection der Giftlösung auftretenden Erscheinungen in nicht genügend eindeutiger Weise auf die alleinige Wirkung des Giftes zurückzuführen.

Zusammenfassung der Resultate.

Die Antiarinwirkung am ausgeschnittenen Froschherzen fasse ich in folgende Sätze zusammen:

I. Die Toxicität des Antiarins für die einzelnen Herzabschnitte nimmt vom Ventrikel gegen den Sinus hin ab.

II. Das Antiarin bewirkt eine continuirliche Abnahme der Erregbarkeit der Herzmuskelzellen, die sich periodisch als Verlängerung der refractären Phase des thätigen Muskels äussert. Diese Verlängerung führt secundär zu einer Verlangsamung der Schlagfolge in der Art, dass die neuen Systolenintervalle immer ein einfaches Vielfaches der normalen oder Erregungsintervalle darstellen

III. Ausserdem besteht unter Antiarinwirkung eine Verlängerung der Ueberleitungszeiten der Erregung vom Vorhof auf den Ventrikel.

IV. Die Wirkungen des Antiarins auf Erregbarkeit und Geschwindigkeit der Ueberleitung der Erregung äussern sich an der Systolengrösse des thätigen Organs in entgegengesetzter Weise. Da diese Wirkungen mit einander interferiren, kommt die Entstehung der Rhythmusverlangsamung unter Erscheinungen zu Stande, die scheinbar mit den Fundamentalsätzen der Herzthätigkeit contrastiren.



V. Die Antiarinvergiftung bewirkt in stärkeren Dosen ausserdem eine Schrumpfung der Muskelelemente, die schliesslich zum sogenannten systolischen Stillstand führt. Als erstes Anzeichen dieses Processes erscheint eine Verlängerung der Diastole.

VI. Je nach der Intensität der Vergiftung kann sich die Wirkung innerhalb zweier Grenzfälle bewegen. Erstens: nach raschem Auftreten der Rhythmushalbirung schwindet die rhythmische Thätigkeit (diastolischer Stillstand) und der systolische Stillstand entwickelt sich nun am ruhenden Herzen (Maximum), zweitens die Frequenzhalbirung bleibt bis zum Tode des Herzens aufrecht, wobei sich eventuell die Schrumpfung als continuirliche Diastolenverlängerung bemerkbar macht. Dazwischen sind alle Uebergänge möglich.

Verallgemeinerungen.

Dies die Erklärung der Erscheinungen am ausgeschnittenen Herzen.

Da sich der Verlauf der Vergiftung am Organ in situ unter denselben Erscheinungen vollzieht, so sind wir berechtigt, auch unter diesen Bedingungen dieselben Erklärungen zu acceptiren. Wir sind dies um so mehr, wenn wir für die Ausnahmen von unseren Regeln Verhältnisse verantwortlich machen können, wie sie die geänderten Versuchsbedingungen mit sich bringen. Als solche uncontrollirbare Variablen der Versuche am Herzen im Thiere müssen die Wirkungen der Herznerven und der Blutdruck gelten.

Sind wir berechtigt, dieselben Erklärungen allen den Vergiftungen zu Grunde zu legen, die unter denselben Symptomen einhergehen wie die Antiarinvergiftung? Haben wir also, mit anderen Worten, die obige Erklärung der Wirkung aller in die Digitalisgruppe gehörenden Gifte zu Grunde zu legen?

Die Entscheidung giebt in dieser Frage natürlich nur das Experiment. Für Helleboreïn und Strophanthin konnte ich die im Princip gleiche Wirkung constatiren. Da nun aber der Digitalisgruppe alle jene Gifte angehören, die am Herzen in situ unter Verlangsamung der Frequenz den systolischen Stillstand herbeiführen und da nach den obigen Ausführungen die in situ am Herzen beobachteten Erscheinungen auch ursächlich als dieselben anzusehen sind, wie am ausgeschnittenen Herzen, so glaube ich, die aufgeworfene Frage bejahend beantworten zu sollen. Jedoch vorerst nur für das Froschherz.

Aenderung des Pulsvolumens durch Digitalisgifte.

Da ich messende Versuche über die Frage der Wirkung der Digitalisstoffe auf den Kreislauf nicht angestellt habe, discutire ich

hier nur die directeste Folge, die die aus den Curven ersichtlichen Aenderungen der Herzthätigkeit für die Kreislaufsverhältnisse haben müssen. Diese betrifft das Pulsvolumen.

Als Pulsvolumen haben wir jenes Quantum Blut anzusehen, das durch eine Systole ausgeworfen wird. Wie wird sich dieses während der Vergiftung ändern?

Im ersten Stadium der Wirkung ist die Diastole innerhalb des natürlichen Erregungsintervalles verlängert, es wird also dem vom Vorhof ankommenden Blute ein gewisser Widerstand entgegengesetzt. Indess ist dieser Widerstand erfolglos, denn selbst am leeren, fast unbelasteten Organe wird schliesslich innerhalb des normalen Erregungsintervalls die Abscisse erreicht. Daraus dürfte also keine Aenderung des Pulsvolumens resultiren.

Als weiteres Stadium ist das der halbirten Frequenz anzusehen, da das kurze Stadium der Unregelmässigkeiten als Uebergang zum erwähnten nicht in Betracht kommt. In diesem zweiten Stadium wird das Pulsvolumen vergrössert. Nach Ausweis der Curven ist die Rhythmushalbirung vorzüglich am Ventrikel sichtbar, es kommen zwei Vorhofssystolen auf eine Ventrikelsystole. Die Folge davon ist, dass der ganze Vorhofsinhalt der ersten Systole und ein mehr oder weniger beträchtlicher Theil der zweiten in den Ventrikel kommt. Wenn aber auch der Vorhof seine Frequenz halbirt hat, so wird er doch von den Venen her in der doppelten Zeit der normalen Intervalle mehr, im Optimum das Doppelte seines Normalvolumens aufnehmen und dann nach jeder zweiten Erregung dem Ventrikel zuzusenden versuchen. In beiden Fällen also wird der Ventrikel durch seine eigene Frequenzhalbirung mehr gefüllt werden.

Inwieweit diese versuchte Mehrfüllung gelingt, hängt von anderen Umständen ab. Einmal vor Allem von der Frequenz der Normalpulsation. Eingangs habe ich erwähnt, wie die Grösse der einzelnen Ventrikelexcursionen abhängt von deren Frequenz, je langsamer diese, desto grösser jene. Diese Zunahme ist aber durch die natürlichen Elasticitätsverhältnisse des Muskels räumlich begrenzt. Wir dürfen annehmen, dass es ein Optimum der Langsamkeit der Frequenz giebt, deren Ueberschreitung keine Vergrösserung der Excursionen des Ventrikels mehr herbeiführt. Nehmen wir an, dass ein Herz vor der Vergiftung schon in dieser langsamsten Frequenz pulsirte, so kann die durch die Frequenzhalbirung verursachte Verlangsamung nichts mehr am Pulsvolumen ändern. Wir haben also hier einen Grenzfall. Da aber bei Verlangsamung der spontanen Schlagfolge das ausgeschnittene Herz immer seine Excursionen und dementsprechend das

Herz in situ sein Pulsvolumen vergrössert, müssen wir annehmen, dass das normale Herz mit einer mittleren Frequenz auf mittleres Pulsvolumen eingestellt ist. Unter dieser Voraussetzung ist auch die Behauptung berechtigt, dass die durch Digitalisstoffe herbeigeführte Frequenzverlangsamung zur Vergrösserung des Pulsvolumens führt.

Betont sei aber nochmals, dass die Aenderung des Pulsvolumens in engster Correlation zur Frequenz steht.

Erläuterungen zu den Abbildungen.

Tafel II.

Fig. 1. 29. Januar 1900. Grosses Esculentenherz. Vergiftet mit 0,002 mg Antiarin bei a. Frequenzcontractur im Verlaufe von a—b; wird bei b durch Halbirung gelöst, neuerliches Auftreten derselben während b—c; die zweite Halbirung c löst die Contractur nicht mehr, hier hat sich schon die Schrumpfung entwickelt. Künstliche Reize sind nach Aufhören der rhythmischen Pulsationen wirkungslos. Zeit = 30″.

Fig. 2. 29. Januar 1900. Esculentenherz. Bei a vergiftet mit 0,004 mg Antiarin. Intensive Vergiftung. Einbringen der Flüssigkeit (0,2 ccm) erhöht die Systolen (a). Rasche Entwickelung der Contractur, die bei Eintritt der Halbirung schon unlösbar geworden (b). Halbirung entsteht regelmässig durch allmählichen Ausfall der zweiten Systolen. Zeit = 30″.

Fig. 3. 28. Januar 1900. Esculentenherz. Vergiftet mit 0,02 mg Antiarin (Moment der Vergiftung nicht auf der Curve). Rasches Aufhören der rhythmischen Pulsationen. Die Schrumpfung entwickelt sich erst nach Aufhören der rhythmischen Thätigkeit. Elektrische Reize bei c wirkungslos. Zeit = 30″.

Fig. 4. 26. Januar 1900. Esculentenherz. Betupft mit 0,01 procent. Antiarinlösung. Curvenabschnitt A—B bis 4. Minute (B) nach der Vergiftung; B—C 14.—22. Minute nach der Vergiftung (Halbirung mit Erhöhung der Systolen gegen die Norm). C—D 28.—32. Minute, D—E 42.—48. Minute nach der Vergiftung. Regelmässigster Fall des Eintretens der Halbirung. Entwickelung des systolischen Stillstandes aus rhythmischer Thätigkeit.

Fig. 5. 2. Februar 1900. Esculentenherz, mit einer bloss zur Halbirung führenden Dosis Antiarin vergiftet. A normal; B 5 Minuten nach Vergiftung; C 35 Minuten nach Vergiftung (Halbirung eingetreten). C 50 Minuten; D 80 Minuten und E 95 Minuten nach der Vergiftung. Zeit = 1″. Aus einem Versuch, in dem die Verlängerung der refractären Periode bestimmt wurde. Die Reizmarkirungen (e auf A) sind unwirksame Extrareize. Man beachte besonders die Aenderung des diastolischen Curventheils (in A gegen B, C u. s. w.).

Fig. 6. 12. Februar 1900. Esculentenherz bei a vergiftet mit 0,01 mg Antiarin. Gleichzeitige Registrirung von Vorhof und Ventrikel. Vorhof schreibt von oben nach unten, Ventrikel umgekehrt. Zeit = 30″.

Tafel III.

Fig. 7. 15. Februar 1900. Esculentenherz mit Stannius'scher Ligatur. Durch Oeffnungsinductionsschläge rhythmisch gereizt. Anfangs Abnahme, später Zunahme der Reizschwellenwerthe (in Millimeter Rollenabstand). Im Curventheil G

Wiederauftreten der spontanen Contractionen. I. Reizintensität; II. Reizmomente. Reizfrequenz 2 Secunden.

Fig. 8. 18. Februar 1900. Esculentenherz. Wie Taf. I Fig. 6, registrirt bei grösserer Geschwindigkeit, bei a vergiftet. I. Pulsationen im Normalrhythmus. II. der Halbirungsvorgang; bei III. beendet. Zeit = 1″.

Fig. 9. A—E. 28. November 1900. Esculentenherz. Vorhofssystole auf der Ventrikelcurve verzeichnet (Text S. 371).

A. 12.—15. Contraction nach Beginn der Registrirung (normal).

B. 60.—65. Contraction nach Beginn der Registrirnng (35.—40. nach der Vergiftung).

C. beginnt mit der 120. Systole und enthält den Halbirungsvorgang. a—b Aufrücken der Vorhofssystolen auf den diastolischen Theil der Ventrikelcurve. Auf der Abscisse sind von b nach c die Erregungsintervalle aufgetragen. Nach eingetretener Halbirung sind die Ventrikelsystolenintervalle wieder ein einfaches Vielfaches der Erregungsintervalle, aber während die Zeitmarken Anfangs (b) den Ventrikelsystolenbeginn markirten, stehen sie bei c um einen constanten Werth davon ab (= Verlängerung der Ueberleitungszeiten). Zeit = 1″.

D. vom 500. Erregungsintervall ab nach Beginn des Versuchs. Vorhofscurven und eine Ventrikelcurve.

E. vom 600. Erregungsintervall ab, auch der Vorhof hat halbirt. Gleichfalls eine Ventrikelpulsation.

Tafel IV.

Fig. 10. A—D. 2. December 1900. Esculentenherz. Registrirung des ganzen Vergiftungsablaufes am Ventrikel.

A. Normal.

B—C der Halbirungsvorgang. Die Vollendung der Halbirung ist erreicht, wenn das Intervall zweier Contractionen das Doppelte des Erregungs(Normal)intervalls geworden ist, vergl. Ca mit Cb. Von b nach a hin sind die doppelten Erregungsintervalle aufgetragen. Die Curvenhöhen sind nach der Halbirung höher wie im Normalzustand.

D. Späteres Stadium des Versuchs; die Intervalle sind gleich den in Cb erreichten.

Fig. 11. A—C. 3. December 1900. Von rechts nach links zu lesen. 3 Stadien der Verlängerung der Ueberleitungszeiten. a < b < c.

Fig. 12. A—C. Dasselbe wie Fig. 11.

A von der 50. Systole ab; B von der 220. Systole ab; C von der 300. Systole ab.



XX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Ueber die Wirkung der Kohlensäure am ausgeschnittenen suspendirten Froschherzen.

Von

Dr. med. **Walther Straub.**

(Mit 5 Abbildungen im Text und Taf. V.)

Da die Kohlensäurevergiftung eine Vergiftung von biologischer Bedeutung ist, der jede reizbare thierische Substanz zugänglich ist und erliegt, und deren Entstehungsbedingungen diese in sich trägt, interessirte es mich, ihre Wirkung am ausgeschnittenen Herzen zu studiren.

Die Versuchsanordnung war im Wesentlichen dieselbe, wie die in der vorigen Abhandlung beschriebene. Durch die feuchte Kammer, in der das Herz schlug, wurde ein Strom von Kohlensäure geleitet, die in einem Kipp'schen Apparate mit Salzsäure aus Marmor freigemacht wurde.[1]) Bevor das Gas in die feuchte Kammer trat, hatte es eine grosse mit Wasser gefüllte Waschflasche zu passiren.

Eine mit der feuchten Kammer verbundene Saugflasche ermöglichte es, im gewünschten Moment eine ausgiebige Ventilation des Kammerraumes eintreten zu lassen.

Da die Kammer noch Oeffnungen für die Durchführung der zu den Schreibhebeln gehenden Fäden besass, war eine Vergiftung mit einer gemessenen Menge Kohlensäure und damit eine exacte Dosirung nicht möglich. Es wurde deshalb mit dem oberhalb des Präparates eintretenden Gasstrome vergiftet. Auf die Intensität der Vergiftung wurde a posteriori aus der Raschheit des Eintrittes und des Verschwindens der Erscheinungen näherungsweise geschlossen.

---

1) Anm.: Zur Controlle kam auch Kohlensäure in Anwendung, die aus einem Bicarbonat durch Schwefelsäure entwickelt wurde; dabei war ein Mitreissen von Säuredämpfen ausgeschlossen.

Den Effect einer Vergiftung von offenbar geringster Intensität illustrirt die Fig. 1. Zwischen A und B wurde ein langsamer Strom des Gases durch die Kammer geleitet, die bald darauf (zwischen C und D) durch einen Strom frischer Luft ausgiebig ventilirt wurde.

Die Wirkung des Giftes ist, wie ersichtlich, eine doppelte, nämlich eine negativ-inotrope [1]) und eine negativ-chronotrope. Die Wiedererholung des Herzens vollzieht sich umgekehrt in positiv inotroper und positiv chronotroper Weise.

Wie Fig. 1 Taf. V lehrt, kann bei länger dauernder, also intensiverer Vergiftung unter zunehmender Vertiefung der negativ inotropen und negativ-chronotropen Wirkung der völlige Stillstand des Herzens allmählich herbeigeführt werden. Auch in diesem Versuche brachte die Wiedererholung die Erscheinungen in umgekehrter Folge zu Tage.

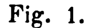
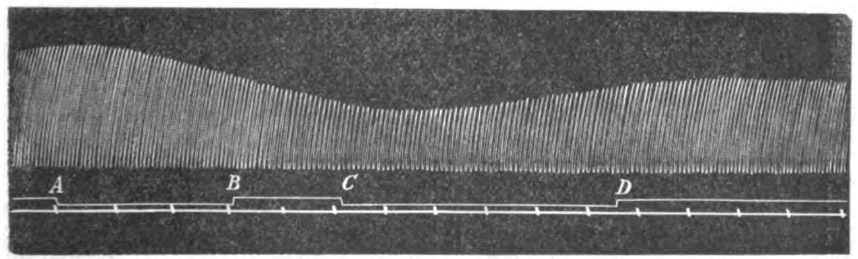


Fig. 1.



Vom Ventrikel verzeichnete Curvenreihe. Zeit = 30″.
Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Kohlensäure in reparabler Weise auf die beiden die Herzthätigkeit erhaltenden Processe der Energie- und Erregungsproduction schädigend einwirkt.

Um Verschiedenheiten der Wirkung des Giftes auf Ventrikel und Vorhof aufzudecken, wurden Vorhofs- und Ventrikelbewegungen gleichzeitig registrirt.

Der zu diesem Zwecke angestellte Versuch Fig. 2A Taf. V zeigt, dass bei zunehmender Vergiftung der Vorhof früher aufhört seine Systolen zu verzeichnen als der Ventrikel. Fig. 2B Taf. V ist ein

1) Anm.: Ich bediene mich im Folgenden der von Engelmann (Pflüger's Archiv Bd. LXII. 1896 und Engelmann's Archiv 1900. S. 321) eingeführten Terminologie und bezeichne als inotrope Wirkung die auf die Contractionshöhe, als chronotrope die auf die Frequenz und als bathmotrope die auf die Erregbarkeit des Muskels gegenüber künstlichen Schwellenreizen. Positiv und negativ ist gleichbedeutend mit Zunahme, bezw. Abnahme der Contractionshöhen u. s. w.

späteres Stadium des Versuches, nach Aussetzen der Kohlensäuredurchleitung und Ventilation der Kammer verzeichnet und enthält den Beginn der Erholung. Die Frequenz des Vorhofs nimmt gleichmässig zu — die ersten registrirten Vorhofssystolen sind nur als minimale Zacken sichtbar — der Ventrikel jedoch beantwortet diese Erregungsfrequenz nur Anfangs, um später in der halben Frequenz des Vorhofs zu pulsiren. In dem noch späteren Stadium des Versuches (Fig. 2C Taf. V) hat der Vorhof seine Normalfrequenz erreicht, während der Ventrikel noch nicht dieser isorhythmisch thätig ist.

Daraus ist zu schliessen, dass der Vorhof früher als der Ventrikel im Stande ist, der zunehmenden Frequenz der Erregungen zu folgen, dass er also rascher als der Ventrikel sich von der Vergiftung erholt.

Während Versuch Fig. 1 auf Seite 381 lehrt, dass nach einer leichten Kohlensäurevergiftung die negativ-chronotrop sich äussernde Störung im Laufe der Erholung völlig behoben werden kann, ergab die Verzeichnung der Ventrikelsystolen im Erholungsstadium nach vielen jener Vergiftungen, bei denen das völlige Aufhören der Thätigkeit erreicht wurde, eine anscheinend bleibende Störung des Ventrikelrhythmus. Dass diese Störung am Ventrikel selbst und nicht am Orte der Erregungsproduction localisirt ist, ist gleichfalls ein Resultat des oben mitgetheilten Versuches Fig. 2A—C Taf. V, bei dem die Vorhofspulse, gleichbedeutend mit Erregungen des Ventrikels, in den Endstadien der Erholung die Frequenz des Normalzustandes wieder erreicht hatten (Fig. 2C Taf. V.)

Nach Ausweis der Curven verzeichnete der Vorhof am Schlusse von Fig. 2B und am Anfang von Fig. 2C Taf. V keine Systolen, obwohl der Ventrikel noch Erregungen beantwortete. Wollte man daraus schliessen, dass durch die Kohlensäure im Vorhof bloss die Erregbarkeit, nicht aber die Leitfähigkeit aufgehoben ist, wie dies Grünhagen[1]) für die Kohlensäurenarkose des Froschischiadicus fand, so wäre dies ein voreiliger Schluss. Die getreue Registrirung jeglicher Bewegung des Vorhofs ist bei der geringen Kraft, mit der diese schon normalerweise erfolgen, eine missliche Sache. Da der Vorhof zum Zwecke der Uebertragung seiner Bewegungen auf einen Hebel einer gewissen Dehnung ausgesetzt werden muss, ist es wahrscheinlich, dass in dem erwähnten Zustande der Vorhof wohl noch Erregungen beantwortete, indess, da die dehnende Last des Hebels

1) Grünhagen, Versuche über intermittirende Nervenreizung. Pflüger's Archiv Bd. VI. S. 180.

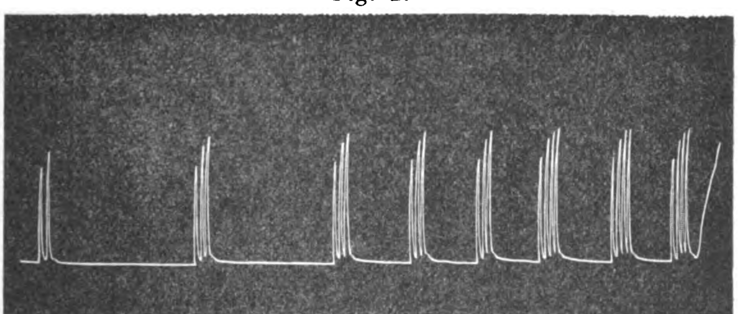


bei zunehmender negativ-inotroper Wirkung des Giftes zu gross geworden war, nunmehr im Sinne einer isometrischen Zuckung.

Um so wahrscheinlicher wird die Annahme, wenn man auf die Registrirung der Vorhofsbewegungen verzichtet und sie durch die genaue Beobachtung des Präparates ersetzt. Denn dabei ist immer zu bemerken, dass der Vorhof mit dem Ventrikel aufhört zu pulsiren und im Erholungsstadium vor diesem mit der Thätigkeit wieder einsetzt.

Eine im Stadium der Erholung nach den meisten stärkeren Vergiftungen zu beobachtende Erscheinung am Ventrikel ist die der Thätigkeit in Gruppen, dabei hat der Vorhof seinen Normalrhythmus schon wieder erreicht oder ist wenigstens nicht mehr weit davon entfernt. Mit zunehmender Erholung werden diese Gruppen, die

Fig. 2.



Gruppen von Systolen des Ventrikels im Anfang der Erholung. Stammt aus den in Fig. 1 Taf. V abgebildeten Versuche.

immer unter Erscheinung der Bowditsch'schen Treppe zu Tage treten, grösser, und die sie trennenden Pausen kleiner (Fig. 2).[1])

Schliesslich (Fig. 3 B und C Taf. V) wird ein Zustand erreicht, wo die Pausen nur als Ausfall einer einzigen Systole kenntlich sind. Dieser Ausfall erfolgt seltener und seltener, bis schliesslich der Ventrikel im Stande ist, dauernd dem vom Vorhof angegebenen Rhythmus zu folgen, eventuell auch in einem bestimmten Verhältniss zu diesem rhythmisch zu pulsiren.

Nicht immer sind die Erscheinungen während der Vergiftung so regelmässig und allmählich fortschreitend, wie die bisher be-

1) Anm.: Die Gruppenbildung als Folge einer CO_2-Vergiftung behandelt ausführlich Hjalmar Oehrwall: I. Erstickung und Wiederbelebung des isolirten Froschherzens. Skandinav. Archiv f. Pysiol. Bd. VII. 1897 und derselbe: II. Ueber die periodische Function des Herzens. Ebenda Bd. VIII. 1898.



schriebenen. Besonders die stärkeren Vergiftungen bieten häufig Anlass zu Beobachtungen, die die Vermuthung nahe legen, dass die negativ-inotrope und chronotope Wirkung des Giftes an ihren Angriffspunkte in gleichen Zeiten verschiedene Intensitäten erreicht haben.

So ist aus Fig. 4 Taf. V ersichtlich, dass die Zuckungsintervalle continuirlich grösser werden, aber auch, und zwar noch während des Durchleitens des Gases, die Zuckungshöhen zunehmen. Es trat also hier die Erscheinung auf, die als Wirkung der Pausenverlängerung am normalen Herzen gesetzmässig ist. Der Versuch ist wohl so zu deuten, dass die negativ-inotrope Wirkung langsamer als die negativ-chronotrope eintrat. Verfehlt wäre jedoch der Schluss, dass gar keine negativ-inotrope Wirkung vorhanden war, denn diese kann durch die negativ-chronotrope übercompensirt worden sein.

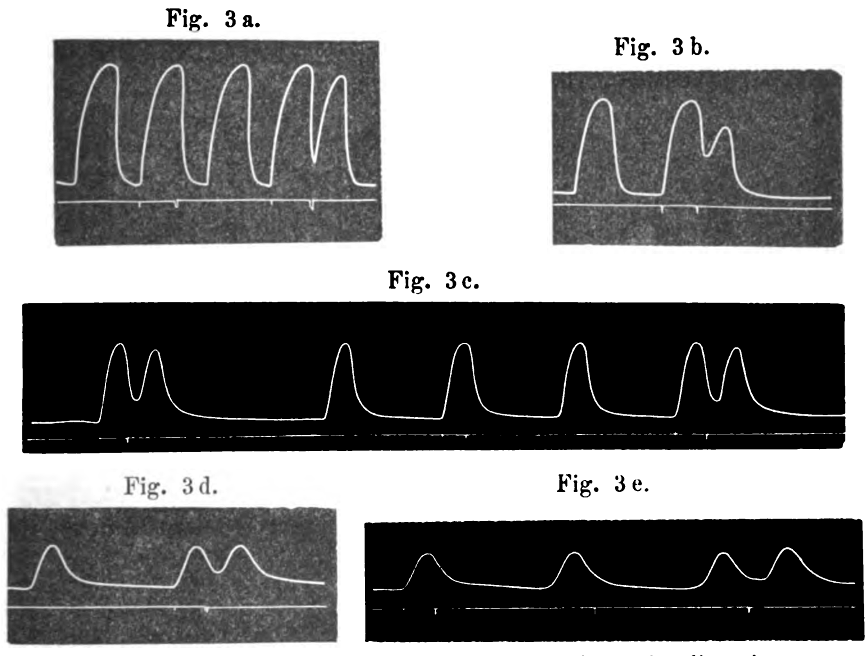
Da für gewöhnlich die negativ-inotrope und die negativ-chronotrope Wirkung ihre charakteristischen Erscheinungen äussern, ist anzunehmen, dass in der Norm ein gewisser Parallelismus der in gleichen Zeiten erreichten Vergiftungsintensitäten an beiden Angriffspunkten des Giftes besteht.

Ich habe versucht, künstlich eine einseitige Wirkung des Giftes herbeizuführen, indem ich einen Herzabschnitt — Vorhof oder Ventrikel — in eine Gummimembran einhüllte. Der Erfolg blieb jedoch aus, sei es, weil die Kohlensäure im Organ zu dem zu schützenden Abschnitt hin diffundirte oder dieser in der bei seiner eigenen Thätigkeit producirten Kohlensäure erstickte.

Auf den durch Fig. 5 Taf. V repräsentirten Fall von Unregelmässigkeit muss ich noch näher eingehen. In diesem Versuche erlosch die Thätigkeit des Ventrikels, obwohl die negativ-inotrope Wirkung an ihm noch lange nicht ihr Maximum erreicht hatte. Dasselbe gilt auch für die negativ-chronotrope Wirkung, denn es ist durchaus unwahrscheinlich, dass die Strecke a—b ein natürliches Erregungsintervall ist. Ein derartiger Sprung in der bis zum Punkte a ganz allmählich sich äussernden negativ-chronotropen Wirkung widerspräche allen anderen bisherigen Beobachtungen. Es bleibt nur die Annahme, dass in dem gegenseitigen Verhältniss von Erregungsintensität und Erregbarkeit der Ventrikelmusculatur eine derartige Aenderung eintrat, dass vom Punkte a ab die Intensität der Erregung unter die Schwelle sank. Ob die Erscheinung der Aenderung der Erregbarkeit oder der der Erregungsintensität ihre Entstehung verdankt, lässt sich aus der Curve nicht entnehmen, da beide Aenderungen in gleicher Weise zum Aufhören der Thätigkeit führen.

Die Beobachtung veranlasste mich indess, das dem Experiment zugängliche Verhalten der Erregbarkeit während der Kohlensäurevergiftung zu untersuchen.

Zu diesem Zwecke wurde bei grösserer Geschwindigkeit der registrirenden Trommel der bei einem bestimmten Abstande vom Systolenbeginn wirksame Schwellenwerth eines künstlichen Reizes am normalen Ventrikelmuskel ermittelt und mit diesem Schwellenwerthe im Laufe der Kohlensäurevergiftung gereizt. (Betreffs der theoretischen Grundlagen dieser Versuchsanordnung verweise ich auf meine Antiarinarbeit.)



a ein wirksamer und ein unwirksamer Abstand des Schwellenreizes vom Systolenbeginn am normalen Ventrikel. b—e wirksame Abstände im Laufe der Vergiftung.

Wie die Fig. 3 a—e lehrt, kann die negativ-inotrope und negativ-chronotrope Wirkung der Kohlensäure schon sehr weit vorgeschritten sein, bis der Schwellenwerth am bestimmten Punkte unwirksam wird. Erst in dem durch Fig. 3 e repräsentirten Vergiftungsstadium war dies der Fall in einem Zeitpunkte im Ablauf der Vergiftung, wo die Contractionshöhe auf fast den vierten Theil des Normalen reducirt und die Frequenz um mehr als das doppelte verlangsamt war.

Bevor diese Minderung der Erregbarkeit zu Tage tritt, äussert sich die Kohlensäurevergiftung in unverkennbarer Weise als Steigerung der Erregbarkeit, denn der Normalschwellenreiz wird früher wirksam (Fig. 3c). Auch in dem relativ späten Stadium Fig. 3d ist die Erregbarkeit noch nachweisbar gesteigert.[1])

Hieraus ergiebt sich, dass die Kohlensäure am Ventrikelmuskel eine positiv-bathmotrope Wirkung äussert, die erst in späteren Stadien der Vergiftung, wenn ihre anderen Wirkungen schon weit vorgeschritten sind, in die negativ-bathmotrope übergeht.

Da die Erholung am Ventrikel zuerst unter Unregelmässigkeit des Rhythmus, wie Thätigkeit in Gruppen und Ausfallen von Systolen, vor sich geht, ungestörte Rhythmität aber die Bedingung für die Prüfung der Erregbarkeit des Herzmuskels ist, war es mir nicht möglich, über das Verhalten dieser während der Erholung bindende Aufschlüsse zu bekommen.

Für die Deutung des oben erwähnten Versuches Fig. 5 Taf. V ist die Prüfung der Erregbarkeit während der Kohlensäurevergiftung indess resultatlos. Es lässt sich nicht angeben, ob in dem Punkte a die Erregbarkeit des Ventrikelmuskels schon gesunken war. Denn nur wenn die Erregbarkeit während der Vergiftung überhaupt nicht unter die Norm sänke, dürfte auf eine Verminderung der Intensität der natürlichen Erregungen geschlossen werden.

Ich habe oben S. 384 die Möglichkeit gestreift, dass bei der betreffenden Versuchsanordnung das Herz in der durch seine eigene Thätigkeit gebildeten Kohlensäure erstickt. Ich muss hier noch mit einigen Worten bei dieser Möglichkeit der Vergiftung mit durch den Organismus gebildeter Kohlensäure verweilen.

Decapitirt man einen Frosch, legt sein Herz frei, bedeckt es zum Zwecke der Beobachtung, um Vertrocknung zu vermeiden, mit einem Uhrglas, so bemerkt man, dass allmählich die Systolen weniger frequent werden, bis das Herz schliesslich nach nicht langer Zeit (30—60 Minuten) still steht. Ventrikel und Vorhof sind in diesem Zustand erschlafft. Hebt man das Uhrglas ab, so beginnt das Herz allmählich wieder zu schlagen, schneidet man es rasch genug aus dem Thiere heraus, so kann man diesen Vorgang auch ganz oder theilweise registriren. Fig. 4 und 5 S. 387 sind zwei unter solchen Bedingungen verzeichnete Curvenreihen, die zeigen, dass Frequenz und Contractionshöhe allmählich zunehmen.

---

1) Anm.: Zu dem principiell gleichen Resultat kam mit anderen Methoden H. Oehrwall l. c. S. 383 Anm. II.



Da diese Curvenreihen ausserordentlich viel Aehnlichkeit mit den vom Ventrikel im Stadium der Erholung aus der Kohlensäurevergiftung verzeichneten aufweisen, und ausserdem im lebenden, aber nach Rückenmarkszerstörung nicht mehr athmenden Thiere die Bedingungen zu einer Kohlensäurevergiftung erfüllt sind, glaube ich jene Abschwächung der Contractionshöhe und Folge, die als völliger Stillstand des Herzens endigt, als Folgen einer Kohlensäurevergiftung ansehen zu dürfen.

Fig. 4.

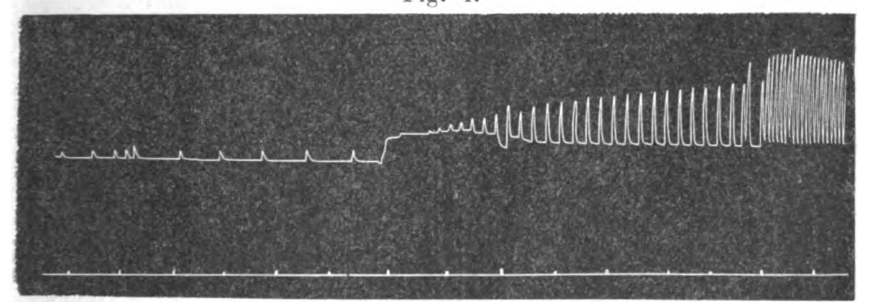
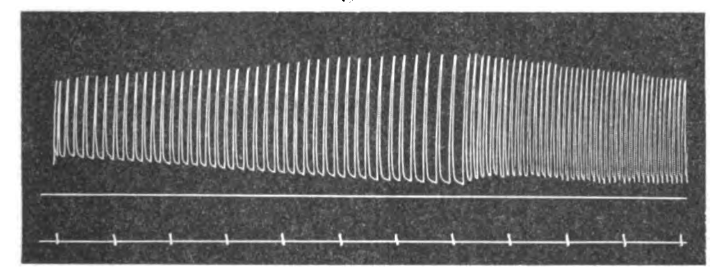


Fig. 5.



Erholung eines im Thier erstickten Herzens.
Die plötzliche Erhöhung der Abscisse in Fig. 4 ist Kunstproduct, hervorgerufen durch Hebelverstellung.

Ich glaube, dass die Kenntniss der Möglichkeit einer derartigen physiologischen Kohlensäurevergiftung in allen jenen Fällen von Bedeutung ist, wo die Herzwirkung einer Substanz untersucht werden soll, die die Athmung zu lähmen im Stande ist.

So beobachtete kürzlich Verworn[1]) bei der Strychninvergiftung an Fröschen nach Eintritt der Athemlähmung eine allmählich ent-

1) M. Verworn, Zur Kenntniss der physiologischen Wirkung des Strychnins. Engelmann's Archiv 1900. S. 404 ff.

stehende Herzlähmung, die er für eine specifische Strychninwirkung hält — eine Schlussfolgerung, der ich nach meinen obigen Ausführungen nicht unbedingt beistimmen kann.

Die vorliegende Untersuchung wurde unter denselben Bedingungen und von denselben Gesichtspunkten aus, die in der vorhergehenden Antiarinarbeit gegeben wurden, ausgeführt. Für die beiden Gifte besteht in ihrer Wirkung am ausgeschnittenen, suspendirten Herzen der Unterschied, dass die Antiarinvergiftung die Erregungsproduction unbeeinflusst lässt, während die Kohlensäure an den Orten der Erregungs- und Energieproduction Angriffspunkte findet.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1. Versuch vom 17. Januar 1900. Vom Ventrikel verzeichnete Curvenreihe. Von A—B wird Kohlensäure durch die feuchte Kammer geleitet. Allmähliche Zunahme der negativ-inotropen und negativ-chronotropen Wirkung bis zum völligen Verschwinden der Thätigkeit. C die schliesslich im Erholungsstadium erreichte maximale Frequenz der Ventrikelsystolen. Zeit 1 mm = 1 Secunde.

Fig. 2 A. Versuch vom 2. Januar 1900. Gleichzeitige Registrirung von Ventrikel- (Reihe I) und Vorhofspulsen (Reihe II). Vorhof zieht nach abwärts, bei A wird die Kohlensäure eingeleitet. Zeit = 1 Secunde.

Fig. 2 B. Demselben Versuch wie Fig. 2 A entnommen. Anfang des Erholungsstadiums. Mit der Kohlensäuredurchleitung wurde zwischen Fig. 2 A und 2 B ausgesetzt.

Fig. 2 C. Spätes Erholungsstadium desselben Versuches.

Fig. 3 A, B, C. Versuch vom 8. December 1900. Ventrikelcurven. A Normalzustand; B und C zwei Stadien der Erholung von der Vergiftung mit Ausfall von Einzelsystolen.

Fig. 4 A und B. Versuch vom 18. Januar 1900. A Normalzustand; B während der Kohlensäurevergiftung. Ueberwiegend negativ-chronotrope Wirkung. Zeit = 30 Secunden.

Fig. 5. Versuch vom 28. Januar 1900. A—B Dauer der Kohlensäuredurchleitung. C und D—E Ventilationen. Fall von Aufhören der Thätigkeit trotz noch nicht maximal entwickelter negativ-inotroper und chronotroper Wirkung.

XXI.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Untersuchungen über die Acidosis im Diabetes melitus und die Säureintoxication im Coma diabeticum.

Von

Adolf Magnus-Levy.

(Mit 5 Abbildungen.)

Die Auffassung des Coma diabeticum als einer Säureintoxication hat durch eine vor 2 Jahren vom Verfasser publicirte Arbeit [1]) wesentliche Stützen erhalten. Jene Untersuchungen haben gezeigt, dass die zu einer tödtlichen Säurevergiftung theoretisch erforderlichen Säuremengen entweder in der Leiche unter gleichzeitiger Alkalescenzverminderung der Gewebsflüssigkeiten, oder aber bei erfolgter Heilung im Harn aufgefunden werden. Die Heilung (und der Uebertritt der Säuren in den Urin) war in dem damals berichteten Fall erfolgt unter der Zufuhr excessiver Natrongaben. Aus der Analyse der im Harn erscheinenden Säuren und Basen konnte zudem der Schluss gezogen werden, dass neben der Oxybuttersäure und der Acetessigsäure andere organische Säuren quantitativ so zurücktreten, dass sie an der Säurevergiftung wesentlich nicht betheiligt sein können.

Die Erforschung dieser anderen Säuren nun, ihrer Art und Menge, erschien als ein dringendes Erforderniss. Auch die exactere Untersuchung der Oxybuttersäure selber, ihrer Eigenschaften, eine Revision ihrer physikalischen Constanten, ihre Gewinnung in krystallisirtem Zustand war wünschenswerth. Weiterhin war es dringend geboten, den Einfluss der Natronzufuhr auf die Säureausscheidung ausserhalb des Comas genau festzustellen, um die während des Comas gefundene Wirkung richtig beurtheilen zu können. Und zudem war es nöthig,

1) A. Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. Ich verweise auf die daselbst niedergelegte Litteratur und werde in dieser Arbeit nur die dort nicht citirte aufnehmen.



die Ausscheidung der Säuren u. s. w. nicht nur wie früher während einiger Tage im Coma selbst zu beobachten, sondern auch die jenem Zustand unmittelbar vorangehenden und nachfolgenden Tage in den Kreis der Untersuchungen einzubeziehen.

Die hier folgenden Untersuchungen bringen

1. Angaben über Art und Menge der verschiedenen ätherlöslichen Säuren des Diabetikerurins, insbesondere der Oxybuttersäure, deren Gewinnung in krystallinischem Zustand gelungen ist.

2. Untersuchungen der Ausscheidungen in einem neuen, durch Natronzufuhr geheilten Fall von Coma diabeticum.

3. Untersuchungen über den Einfluss der Natronzufuhr auf die Säureausscheidung u. s. w. ausserhalb des Comas;

weiterhin Erörterungen über

4. das Coma als Säureintoxication;

5. die Behandlung des Comas;

6. die Herkunft der Oxybuttersäure.

I. Die ätherlöslichen Säuren des Urins im Diabetes melitus.

Zur Gewinnung der Säuren diente folgendes Verfahren, welches erlaubte, die Oxybuttersäure der einzelnen Tagesurine quantitativ zu bestimmen, während für die anderen Säuren auf eine Bestimmung des Tagesquantums verzichtet wurde.

3—400 ccm Urin (bei geringem Gehalt an Oxybuttersäure mehr) werden unvergohren unter Zusatz von ca. 15—20 g Ammonsulfat auf ca. 60—80 ccm eingedampft, ein aliquoter Theil des Filtrats, entsprechend 250 ccm Urin, mit ca. 20 ccm einer verdünnten, mit Ammonsulfat gesättigten Schwefelsäure versetzt.

1. Das zugesetzte Ammonsulfat fällt neben etwa vorhandenem Eiweiss einen Theil der Harnfarbstoffe aus; es bewirkt eine Verdrängung der Oxybuttersäure, die ihr Uebergehen in den Aether erleichtert, und verhindert vor Allem eine Emulsionsbildung beim Schütteln mit Aether fast ausnahmslos.

2. Vergähren des Urins ist überflüssig und für eine Untersuchung der präformirten Säuren schädlich, weil dabei andere Säuren (flüchtige Fettsäuren und Milchsäure [1])) entstehen können (namentlich bei Verwendung unreiner Hefe).

3. Die früher bei Extraction organischer Säuren vielfach geübte Ausfällung der anorganischen Salze durch Behandlung des Harnsyrups mit Alkohol ist ebenfalls völlig unnöthig.

Schüttelt man die so erhaltene saure Flüssigkeit, deren Menge 70 bis 100 ccm beträgt, mit je 400 ccm Aether im Schüttelapparat 18 mal je 15 Minuten, so ist die Extraction beendigt. Die letzten 6 Extractionen

1) cf. Magnus-Levy, loc. cit. S. 207.

enthalten nur 5 bis höchstens 10 Pro.c der gesammten Ausbeute [1]); verwendet man zu jeder Extraction 900 ccm Aether, so genügt 12 malige Wiederholung zur Erschöpfung.

Wird nach Wolpe's Vorschrift jede einzelne abgehobene Aetherfraction mit einer (stets wiederverwandten) kleinen Wassermenge sorgfältig gewaschen und der vom Waschwasser getrennte Aether vor dem Destilliren 24 Stunden bei Seite gestellt (wobei sich noch wässrige Tropfen an der Wand absetzen), so erweist sich nach dem Abdestilliren des Aethers der saure Rückstand ausnahmslos frei von Salzsäure, Schwefel- und Phosphorsäure und von Zucker; mit Bleiessig fällbare Substanzen sind höchstens in Spuren vorhanden.

Der saure Rückstand ist gelb bis dunkelbraun gefärbt und enthält neben der Oxybuttersäure noch Hippursäure, flüchtige Fettsäuren und ferner einen weiteren Säurerest, dessen Isolirung bisher nicht gelungen ist.

Die Hippursäure scheidet sich entweder beim Verdunsten der letzten Aetherreste in Krystallen oder aber bei der Aufnahme des Syrups mit Wasser in Form öliger Tropfen ab; ihre Identification unterliegt keinen Schwierigkeiten. Eine wesentliche Vermehrung dieser Säure im diabetischen Urin wurde nie bemerkt.

In der von der Hippursäure abfiltrirten wässrigen Lösung der Säuren wurde die Oxybuttersäure in jedem einzelnen Falle durch Linksdrehung bestimmt und sodann die an den einzelnen Tagen gewonnenen Säuremengen zur Weiterverarbeitung gesammelt. Gewonnen wurden so ca. 400 g organische Säuren.

Die flüchtigen Fettsäuren wurden abdestillirt; ich erhielt nach Neutralisation des Destillates ca. 5 g Natronsalze; ein Theil der flüchtigen Säuren war, da ich sie ursprünglich ausser Acht gelassen, bei den vielfachen Manipulationen schon verflüchtigt worden. Unter diesen Fettsäuren waren sicher vorhanden: Ameisensäure, Buttersäure, wahrscheinlich auch Essigsäure. Ameisensäure fand sich in sehr grossen Mengen (Rothfärbung mit Fe_2Cl_6, Reduction von Silbernitrat und Quecksilberchlorid). Die Buttersäure verrieth sich schon durch ihren intensiven Geruch, ihr Natronsalz krystallisirte mit ameisensaurem Natron zusammen aus der Lösung der Natronsalze (in Knollen, die aus verfilztem Nadelbrei bestanden) heraus. Nach dem Zerstören der Ameisensäure (durch Sublimat u. s w.) wurde ein Silbersalz gewonnen, das nach dem Umkrystallisiren 55 Proc. Silber enthielt (für buttersaures Silber berechnet 55,38 Proc. Ag).

1) Die Controlle auf völlige Erschöpfung ist für zahlreiche Einzelbeobachtungen durchgeführt.

Aus der nach Abtrennung der krystallisirenden Natronsalze restirenden Mutterlauge wurden nach Zerstörung der Ameisensäure u. s. w. vier verschiedene Silbersalzfractionen gefällt, mit 56,0, 57,6, 60,8 und 62,4 Proc. Silber. Die erste Fraction bestand wohl hauptsächlich aus buttersaurem Silber (oder, was sich ja nicht entscheiden lässt, aus einer Mischung der Salze von höheren und niederen Fettsäuren). Propionsäure (für die ja der Procentgehalt von 60,8 Ag leidlich gut [1]) stimmen würde, der aber auch für ein Gemenge von butter- [1]) und essigsaurem Silber [1]) passt) konnte mangels geeigneter Reactionen nicht sicher nachgewiesen werden. Die Anwesenheit der Essigsäure war durch den charakteristischen Geruch ihres Aethylesters, des Essigesters (neben Butylester freilich nicht sicher isolirt zu erkennen) nachzuweisen, ferner war sie in jener Fraction als Beimischung enthalten, die 62,4 Proc. Silber enthielt.

Das Vorkommen flüchtiger Fettsäuren ist nichts für den schweren Diabetes Specifisches; ich fand sie gleich früheren Autoren (v. Jaksch [2]), Le Nobel [2]) u. a.) auch in Fällen von leichtem Diabetes. Sie finden sich ebenso in anderen Krankheiten, auch bei Gesunden.[2]) Ich muss hier nur der Meinung Le Nobel's widersprechen, dass die Braunrothfärbung diabetischer Urine auf Zusatz von Eisenchlorid auch bei Abwesenheit von Acetessigsäure durch Ameisensäure zu Stande kommen könne. Dazu ist deren Menge im Urin, wie Controllversuche mit Zusatz des betreffenden Natronsalzes ergaben, viel zu gering. Ueber die etwaigen Beziehungen der Buttersäure zur Oxybuttersäure s. w. u. S. 430 ff.

Nach Abtrennung der bisher genannten Säuren wird die wässrige Lösung der Oxybuttersäure mit Natronlauge neutralisirt, mit Thierkohle möglichst weitgehend entfärbt und eingedampft; der rückständige Krystallbrei durch Alkohol entwässert, aus Alcohol absolutus (zuletzt unter Zuhilfenahme von Aether) umkrystallisirt. Die hochgradige Hygroskopicität und die starke Verfilzung der Nadeln zu einem Brei, dessen Trocknung durch Absaugen mühsam ist, erschweren die Verarbeitung grosser Mengen.

Es werden ca. 150 g Natronsalz erhalten in etwa 8 Fractionen. Das Salz enthält etwas bei 100^0 flüchtiges Wasser (3,5—4,6 Proc.). Der Natrongehalt betrug 18,5; 18,35; 18,45; 18,53; 18,60 Proc. in

---

1) Buttersaures Silber enthält 55,38 Proc. Ag.
Propionsaures „ „ 59,67 „ „
Essigsaures „ „ 64,67 „ „

2) Siehe die ausführliche Zusammenstellung bei Huppert (Neubauer-Vogel) Harnanalyse. 10. Auflage. S. 175.

den verschiedenen Fractionen statt 18,25 (berechnet). Die specifische Drehung, bestimmt an mehreren dreimal umkrystallisirten Präparaten im 2 dcm-Rohr eines Lippisch'schen Halbschattenpolarimeters mit dreigetheiltem Gesichtsfeld, ergab: α_D bei 18—20°:

Concentration: 19,4 12,64 11,67 9,71 7,317 4,855 2,427 Proc.
α_D = 14,63 14,32 14,40 14,38 14,15 14,21 14,33°

Die Drehung ist also jedenfalls unterhalb eines Gehalts von 12,6 Proc. unabhängig von der Concentration und beträgt im Mittel 14,35°.

Diese Zahl steht in der Mitte zwischen den Angaben Minkowski's[1]) (15,0° in 32,1 procent. Lösung) und Deichmüller's[1]) (13,93° in 20,9 procent. Lösung).

Zusatz von essigsaurem Blei zu Lösungen von oxybuttersaurem Natron in Wasser oder vergohrenem Urin steigert die Linksdrehung sehr erheblich. Schon im oxybuttersäurehaltigen vergohrenen Harn hatte ich oft die Linksdrehung nach Zusatz grösserer Mengen Bleiacetat auf das Doppelte und höher steigen sehen. Diese Steigerung ist nicht etwa auf Ausfällung rechtsdrehender Substanzen zu beziehen: der Bleiniederschlag enthält solche nicht.

Zur genauen Feststellung des drehungssteigernden Einflusses zugesetzten Bleiacetats auf Lösungen des oxybuttersauren Salzes wurden bestimmte Mengen des letzteren abgewogen und einestheils in Wasser, anderentheils in vergohrenem diabetischen Urin gelöst; die Drehungen dieser Flüssigkeiten wurden bestimmt, dann zu beiden wechselnde Mengen einer 20 proc. Bleiacetatlösung zugesetzt: den bei Benutzung einer 200 mm-Röhre abgelesenen Drehungen sind die Zahlen gegenübergestellt, die das oxybuttersaure Natron bei gleicher Concentration in wässriger Lösung rechnungsmässig ergeben hätte. — Der benutzte vergohrene Urin selbst zeigte keinerlei Drehung, auch nicht nach Zusatz von 10 Proc. Bleiacetat.

TABELLE I.

	Proc.-Gehalt der Lösung an		Abgelesene Drehung a	Rechnungsmässige Drehung für eine wässrige Lösung des Natronsalzes b	$\frac{a}{b}$
	oxybuttersaurem Natron	Bleiacetat			
1. Wässrige Lösung	2,31 Proc.	0,0 =	—0,66°	—0,65°	1,0
	2,31 =	10 Proc.	—1,35°	—0,65°	2,1
	2,31 =	5 =	—1,10°	—0,65°	1,8
	1,15 =	15 =	—0,75°	—0,32°	2,3
	1,15 =	7,5 =	—0,70°	—0,32°	2,2
	0,58 =	17,5 =	—0,37°	—0,16°	2,3
2. Lösung in vergohrenem Urin	2,12 =	0,0 =	—0,70°	—0,605°	1,2
	2,12 =	10,0 =	—1,25°	—0,605°	2,1
	1,06 =	15,0 =	—0,70°	—0,30°	2,3

Die Tabelle zeigt in Uebereinstimmung mit einer früheren Angabe von mir die Unzulässigkeit der bisher vielfach geübten Me-

1) S. b. Huppert, Analyse des Harns. X. Aufl. S. 187.

thode, aus der Linksdrehung eines vergohrenen Urins, besonders nach reichlichem Zusatz von Bleiacetat, den Gehalt desselben an oxybuttersaurem Natron zu berechnen.

Auch die Rechtsdrehung des unvergohrenen diabetischen Urins wird bei Gehalt von Oxybuttersäure (ob auch ohne letzteren, habe ich nicht untersucht) ganz erheblich durch sehr reichlichen Zusatz von Bleiacetat verändert und zwar stets vermindert. Abnahmen von 0,4, 0,6 und 0,8^0 habe ich häufig gefunden, gelegentlich noch höhere Verminderungen. Auch das verdient grössere Beachtung als bisher, namentlich mit Rücksicht auf das Verfahren, aus der Differenz zwischen reducirendem und drehendem Vermögen des Urins auf die Anwesenheit linksdrehender Substanzen im Urin zu schliessen.

Reine Oxybuttersäure wurde durch Versetzen einer concentrirten Lösung des Natronsalzes mit Schwefelsäure und Ausschütteln mit Aether gewonnen.

Der rückständige, farblose Syrup wurde in einer Platinschale theils durch kurzes Erwärmen auf 100^0 auf dem Wasserbad, theils im Exsiccator eingeengt. Nach sechswöchentlichem Stehen erstarrte der Syrup plötzlich in einigen Stunden zu einem massiven Krystallkuchen. Durch Impfen mit den nun vorliegenden plattenförmigen Krystallen gelingt die Krystallisation weiterer Portionen leicht, jedoch nur dann, wenn der Syrup nur noch wenig Wasser enthält. Die Krystallisation erfolgt beim Reiben in wenigen Augenblicken durch die ganze Masse unter beträchtlicher Temperaturerhöhung bis zum Schmelzpunkt der Säure.

Isolirung der Krystalle von der Mutterlauge ist nur durch Aufstreichen auf Thonplatten im Exsiccator möglich.

Zur Reinigung wird die Oxybuttersäure in wenig Wasser (oder Aether) gelöst (wobei sehr starke Abkühlung eintritt), eingeengt und abermals „geimpft". Zur Bestimmung des Schmelzpunktes, der Zusammensetzung, der specifischen Drehung diente ein dreimal umkrystallisirtes Präparat nach vierwöchentlichem Stehen über Schwefelsäure.

Herr Prof. Bücking hatte die grosse Liebenswürdigkeit, die krystallographische Bestimmung vorzunehmen und den folgenden Bericht zur Verfügung zu stellen, für den ich ihm zu lebhaftem Danke verpflichtet bin:

„Die mir zur Untersuchung überreichten Krystalle gehören sehr wahrscheinlich dem monoklinen Krystallsystem an. Sie zeigen drei verschiedene Ausbildungsweisen.

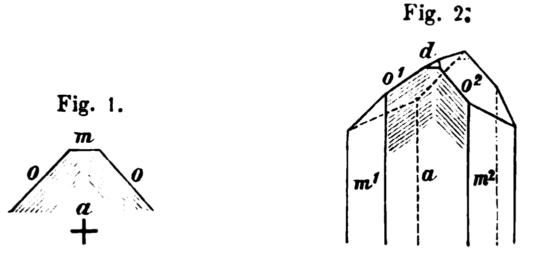
1. Dünne, leicht zerfliessliche Tafeln, mit aufeinander senkrechten Streifungen parallel den Umgrenzungslinien; die eine Ecke gerade abgestumpft durch eine schmale Fläche *m* (Fig. 1). Die Doppelbrechung ist deutlich erkennbar; die Schwingungsrichtungen halbiren den Winkel zwischen den Streifen. Es scheint, als ob die optische Axenebene parallel der Kante (*a, m*) verliefe; indessen deutlich war dieses bei der schlechten Beschaffenheit der Krystalle, die voller Röhren und Flüssigkeitseinschlüsse sind, nicht zu erkennen.

2. Prismatische, am Ende mit zwei gleichgrossen oder mit 2 verschieden grossen Flächen 0 versehene Krystalle (Fig. 2). In der Prismenzone der

bis 10 mm langen, rhombisch aussehenden Krystalle herrscht die Fläche *a*, so dass mehrere Krystalle geradezu tafelartig nach dieser erscheinen. Die Schwingungsrichtungen des Lichtes liegen auf den Flächen der Prismenzone (a, m_1 und m_2) parallel der Prismenaxe; auf den zu a und aufeinander anscheinend senkrechten Flächen o_1 und o_2 liess sich die Schwingungsrichtung wegen der leichten Zerfliesslichkeit der Krystalle, die eine Herstellung von Platten parallel jenen Flächen unmöglich machte, leider nicht bestimmen. Man ist daher bei der Beurtheilung des Krystallsystems auf die sehr ungenauen Winkelmessungen angewiesen. Wiederholte Winkelbestimmungen an verschiedenen Krystallen ergaben:

$$a:m_1 = a:m_2 = \text{ca. } 130^0$$
$$a:o_2 = \text{ca. } 99^0$$
$$m_2:o_2 = \text{ca. } 117^0.$$

Der ebene Winkel auf der Fläche a zwischen den Combinationskanten mit o_1 und o_2 wurde zu annähernd 90^0 bestimmt. Die Fläche o_1 erlaubte



bei der raschen Auflösung der Krystalle keine nähere Bestimmung, ebenso wenig die kleine Fläche d.

Wäre der Winkel $a:o_2$, wie es den Anschein hatte, $= 90^0$ gewesen, so hätte man an das rhombische Krystallsystem denken können und hätte die Krystallformen deuten dürfen als $a = \infty\bar{P}\infty\ \{100\}$, $m_1 = m_2 = \infty P\ \{110\}$, $o_1 = o_2 = \breve{P}\infty\ \{011\}$, $d = m\bar{P}\infty\ \{m\,01\}$.

Da sich aber bei 5 Krystallen regelmässig eine um 7—10^0 betragende Abweichung von 90^0 ergab, wird man wohl, zumal mit Rücksicht auf die dritte Ausbildungsweise der Krystalle, an das monokline Krystallsystem denken und demgemäss die Krystalle als in der Richtung der Orthodiagonale gestreckt oder orthopinakoidal entwickelt ansehen müssen; es würde dann sein: $a = \infty P\infty\ \{100\}$, $m_1 = mP\infty\{\bar{m}\,01\}$, $m_2 = -m_1 P\infty\ \{m_1\,01\}$, $d = \infty P\{110\}$, $o_1 = o_2 = P\infty\{011\}$.

3. Kurzprismatische Krystalle mit einer grossen schiefen Endfläche (Fig. 3a und 3b); nur ein Krystall, der etwas länger prismatisch war, zeigte an beiden Enden je eine schiefe Fläche; diese letzteren waren aber nicht unter einander parallel, sondern a n s c h e i n e n d symmetrisch mit Bezug auf die zu der Prismenzone senkrechte Ebene gestellt (vgl. Fig. 4). Leider war die Fläche o'_1 (welche als die Parallelfläche zu o_1 der Fig. 2 hätte aufgefasst werden müssen) nicht messbar; auch die ebenen Winkel auf der gross entwickelten Fläche m_2 liessen sich unter dem Mikroskop

nicht genau bestimmen. Ist die Auffassung, wie sie bei der Skizzirung der Fig. 4 vorgeschwebt hat, richtig, was aus den vorher gemachten Angaben wahrscheinlich wird, so würden die Krystalle dem monoklinen System angehören, und zwar, falls nicht regelmässige Verzerrungen, bedingt durch die Art der Krystallisirung, vorliegen, derselben hemiedrischen (domatischen) Abtheilung, in welche das tetrathionsaure Kalium gestellt wird (von den holoedr. monoklinen Krystallen unterschieden durch das Fehlen des Centrums der Symmetrie und der zweizähligen Symmetrieaxe).

An einem Krystall der Ausbildung Fig. 3 gelang noch die approximative Bestimmung des Winkels $o_2 m_1$ zu 49⁰.

Die Löslichkeit der Krystalle ist am geringsten auf der Fläche a; diese spiegelt deshalb auch noch dann, wenn die anderen Flächen schon längst aufgelöst und zerstört sind."

Fig. 3a.

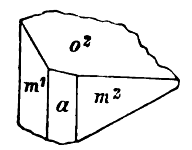


Fig. 3b.

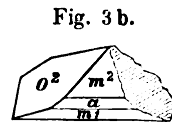
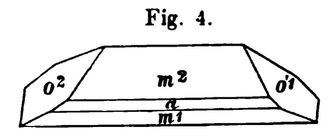


Fig. 4.



Die krystallisirte Oxybuttersäure stellt glashelle, plattenförmige Krystalle dar, löst sich leicht in Wasser, Aether, Aethylalkohol, Methyl-Amylalkohol, Essigäther, Aceton, Essigsäure u. s. w., nicht in Benzol, Toluol, Petroläther u. s. w.

Die Substanz beginnt bei 47,5—48⁰ zu sintern und schmilzt bei langsamem Erhitzen zwischen 49 und 50⁰ (uncorrigirt); dieser unscharfe Schmelzpunkt wurde nach dem 1., 2., 3. Umkrystallisiren stets wieder gefunden, ist also nicht bedingt durch eine Verunreinigung oder mangelhafte Trocknung der Substanz.

Die Säure ist stark hygroskopisch, so dass alle Manipulationen mit grösster Vorsicht vorgenommen werden müssen.

Auch nach wochenlangem Stehen über Schwefelsäure, namentlich bei gleichzeitiger Evacuation, verliert sie langsam constant an Gewicht: es handelt sich dabei zuletzt nicht mehr um Wasserverlust, der nach wenigen Tagen beendet ist, sondern offenbar um Verflüchtigung der Substanz selbst.

Das specifische Gewicht einer wässrigen Lösung, bezogen auf Wasser von 4⁰, betrug nach Messungen im Pyknometer

für eine 22,0 procent. Lösung bei 21⁰ = 1,0375
" " 38,5 " " " 16,5⁰ = 1,0625.

Für die specifische Drehung wurden folgende Werthe ermittelt

1. an einer Lösung der krystallisirten Substanz bei 21° C.

Concentr.	Drehung im 2 dm-Rohr	α_D^0	
22,0 Proc.	$-10,40^0$	23,66	
11,0 „	$-5,33^0$	24,23	24,23
5,5 „	$-2,68^0$	24,35	
2,75 „	$-1,33^0$	24,13	
1,38 „	$-0,665^0$	24,18	

2. für eine Lösung nicht krystallisirter Substanz[1]) bei 18°

Concentr.	α_D^0	
38,5 Proc.	22,5	
19,25 „	23,4	
9,62 „	23,8	24,02
4,82 „	24,2	
2,39 „	24,05	

Beide Tabellen stimmen gut überein. Die Drehung ist bei geringerer Concentration (1—11 Proc.) von dieser unabhängig und beträgt $\frac{24,23 + 24,02}{2} = 24,12^0$; bei höherem Procentgehalt ist die Drehung etwas geringer. Die Zahl 24,12° weicht nicht viel ab von Külz'[2]) Angabe (23,4° in 1—5,5 procent. Lösung), ist aber wesentlich höher als die von Minkowski[2]) angegebene Constante (20,7° in 9,8 procent. Lösung). — Da ich in meiner vorigen Arbeit mit der letzteren Constante gerechnet habe, sind meine dortigen Angaben über direct gefundene Oxybuttersäure entsprechend zu reduciren, d. h. mit $\frac{20,6}{24,1} = 0,855$ zu multipliciren. Die Werthe in dieser Arbeit sind durchweg mit dem neuen Factor berechnet.

Innerhalb der Temperaturgrenzen zwischen 17 und 22,5° ist die Drehung von der Temperatur unabhängig.

Die wässrigen Lösungen der β-Oxybuttersäure zeigen keine Multirotation. Die Drehung einer 22 procent. Lösung betrug unmittelbar nach der Auflösung in Wasser (und nach Erwärmung auf Zimmertemperatur) —10,37°, nach 24 Stunden —10,40°, nach 5 Tagen —10,35°.

Achtstündiges Erhitzen einer 22 procent. Lösung auf 100° (graduirtes Fläschchen in ein siedendes Wasserbad eingehängt) lässt die Substanz und ihre Drehung unverändert.

Beim Erwärmen der reinen Substanz auf dem Wasserbad tritt keine Zersetzung ein, aber sie verflüchtigt sich in Spuren und zieht andererseits Wasser an. Erwärmen auf 115° im Trockenschrank bedingt theilweise Zersetzung und Abnahme der optischen Drehung (Bildung von Crotonsäure?).

1) Diese Bestimmung war gemacht, bevor die Oxybuttersäure krystallisirt vorlag; da sie mit der anderen gut übereinstimmt, setzte ich sie dazu.

2) s. Huppert, loc. cit. S. 187.

Das Krystallisirungsvermögen der Oxybuttersäure erleichtert ihren Nachweis wie ihre Reingewinnung. Es gelingt, den sauren Aetherextract des Urins (nach Entfernung der Hippursäure und der Fettsäuren, nach starker Entfärbung mit Thierkohle und genügender Einengung) direct (d. h. ohne vorherige Ueberführung in das Natronsalz) durch Impfung theilweise zur Krystallisation zu bringen. Die Ueberführung in Crotonsäure wird dadurch überflüssig, was um so werthvoller ist, als letztere häufig (in Folge Anwesenheit anderer Substanzen) sich nicht krystallisirt gewinnen und somit nicht identificiren lässt.

Aus den bei Darstellung des oxybuttersauren Natrons restirenden Mutterlaugen werden nach vollständiger Entfärbung mit Thierkohle wieder die Säuren freigemacht und durch Impfung ca. 60 g der Säure herauskrystallisirt. Umständlich und mit Verlusten verknüpft ist hierbei die Wiedergewinnung der Mutterlauge, da dieselbe nur vermittels Thonplatten (im Exsiccator) abzutrennen ist. Diese mussten mit Wasser oder Aether extrahirt werden.

Im Ganzen waren so gegen 300 g Oxybuttersäure theils als Natronsalz (auch als Zinksalz), theils als Säure, krystallirt abgeschieden worden. Es blieb ein unkrystallisirbarer Rest, der nach Ausweis der Drehung etwa 10 g der Oxybuttersäure enthielt, während die Titration mit Normallauge doppelt so viel Säure (auf Oxybuttersäure berechnet) aufwies. Entweder war hier eine, die Linksdrehung vermindernde rechtsdrehende Substanz (etwa ein rechtsdrehendes Anhydrid, ein Ester der Oxybuttersäure) oder eine nicht (oder rechts) drehende Säure neben der Oxybuttersäure vorhanden. Die Abwesenheit eines Esters u. s. w. liess sich leicht erweisen: beim Neutralisiren mit Natron und Ausschütteln mit Aether ging nichts in den letzteren über. Also war hier eine weitere organische Säure vorhanden. Ihre Isolirung ist bisher nicht gelungen: nur soviel ist nach den angestellten Versuchen sicher, dass es sich nicht um Milchsäure, Crotonsäure, Glucuronsäure oder aromatische Oxysäuren handelte.

Ob dieser „Säurerest x" aus einer präformirten, neuen oder bereits bekannten Säure besteht, oder ob er ein künstliches Zersetzungsproduct der Oxybuttersäure[1]) darstellt, lässt sich z. Z. nicht entscheiden; ich lege für die Berechnung der Acidität im Urin Gewicht auf ihn, weil er die Summe der sauren Factoren im Urin über die von mir analytisch gewonnenen Werthe heraus vergrössert; seine Anwesenheit liess sich im Aetherextract fast jeden Urins sicherstellen: nach Abtrennung der Hippursäure und der flüchtigen Säuren erwies sich der Gehalt der rückständigen „Oxybutter-

1) Um Crotonsäure handelte es sich nicht.



säurelösung“, durch Neutralisation bestimmt, häufig um 5, gelegentlich bis um 10 Proc. höher als der Drehung entsprach.

Mit weiteren Untersuchungen dieses „Säurerestes x“ bin ich beschäftigt.

Nur ein einziges Mal begegnete ich in einem vergohrenen Urin einer rechtsdrehenden Säure: sie reducirte nicht, auch nicht nach Kochen mit Schwefelsäure, und lieferte bei der Destillation keine Crotonsäure: es handelte sich also nicht um freie oder gepaarte Glukuron- und nicht um rechtsdrehende β-Oxybuttersäure.

Die in den Aetherextracten enthaltene Oxalsäure habe ich nicht isolirt; sie ist wahrscheinlich in einer (intercurrent gemachten) Fällung von oxybuttersaurem Zink mit abgetrennt worden.

Zur Isolirung und Bestimmung der Acetessigsäure konnte das hier angewandte Verfahren, das zur Zerstörung jener führt, nicht dienen; dazu sind eigens für diesen Zweck bestimmte Methoden nöthig, über die ich später zu berichten hoffe.

II. Ein neuer durch Alkalizufuhr geheilter Fall von Coma diabeticum.

12jähriges Mädchen; schwerster Diabetes, starke Acidosis, keine Complicationen. Gewicht 24 kg. Aufnahme 4. Februar 1899.

Wegen der Schwere der Krankheit werden die Kohlehydrate nur beschränkt (50—100 g Kh. pro die), nicht gänzlich entzogen und doppeltkohlensaures Natron gegeben (9—18,0). Trotz dieser Vorsicht bricht im Anschluss an eine leichte fieberhafte Rhinitis und Angina am 22. Februar früh ein typisches „Coma dyspnoicum“ aus, das am Mittag zu voller Höhe entwickelt ist. Die kleine Kranke ist vollkommen bewusstlos, reagirt nur auf sehr intensive Reize, athmet langsam und sehr tief; Puls beschleunigt, schwach, Temperatur nicht erhöht, Reflexe vorhanden. Vom Beginn des bedrohlichen Zustandes an erhielt das Kind während zweier Tage ausschliesslich Milch und Natronbicarbonat, beides in grösster Menge (am 22. ca. 4 l Milch und 117[!] g $NaHCO_3$ per os, von denen 0,6 l Milch und 8,0 g $NaHCO_3$ erbrochen werden, und am 23. $4^1/_2$ l Milch mit 102[?] g $NaHCO_3$); gegen Abend des ersten Tages nimmt die Dyspnoe und Benommenheit ab, die Besserung hält über Nacht an, und im Verlauf des zweiten Tages ist das Coma völlig verschwunden, nur noch eine starke Mattigkeit zurückgeblieben; zugleich ist am 23. der Urin alkalisch geworden. Am 24. Februar werden 45 g, von da an täglich 36 g $NaHC_3O$ gegeben. Das Mädchen blieb noch bis zum Ende April in Behandlung, ohne hier je wieder Anzeichen von Coma darzubieten. (Ueber den weiteren Verlauf s. u. S. 408.)

Zur eingehenden Untersuchung (auf N, NH_3, Zucker, Aceton, Oxybuttersäure, Basen und Säuren [1]) gelangte der Urin der 2 Comatage, sowie der vier vorhergehenden und vier nachfolgenden Tage. Die Fäces

1) Bezüglich der Methodik verweise ich auf die frühere Arbeit.

der 2 Comatage und die auf die folgenden 5 Tage entfallenden wurden, mittels Kohle abgegrenzt, gesammelt: ihre Analyse ergab Aufschluss über die Resorption des Stickstoffes, der Fette und des zugeführten Alkalis.

Tabelle II.

Der Urin in der Comaperiode.

Datum	$NaHCO_3$ g	Urin ccm	Reaction	Zucker	Aceton	Acetessigsäure berechnet aus Aceton	Oxybutter-säure	Summe beider Säuren	$N(H_3)$	N	N der Nahrung	Bemerkungen
Febr. 15./16.	0	1800	s.	115	—	—	>8,7	—	3,28	11,3	?	Oxybuttersäure-bestimmung nicht quantitativ.
16./17.	0	>2100	=	134	2,50	4,4	—	—	3,17	14,95	?	Urin nicht ganz vollständig.
17./18.	9	1800	=	90	—	—	—	—	2,84	11,7	12,8	—
18./19.	9	2350	=	126	1,80?	3,2 ?	25,3	28,5	2,80	14,2	14,5	—
19./20.	15	>2500	=	116	5,08	8,9	32,6	41,5	2,80	13,2	16,3	Urin nicht ganz vollständig.
20./21.	18	2750	=	113	5,81	10,2	30,2	40,4	3,42	12,8	14,1	—
21./22.	18	>2600	=	86	4,96	8,7	39,1	47,8	3,16	10,9	14,9	Urin nicht ganz vollständig.
22./23.	(117-8?) 109	**6000**	=	231	**7,92**	**13,9**	**79,4**	**93,3**	2,98	16,5	19,2	Comatag 1. Die letzten Urinportionen dieses Tages neutral.
23./24.	102 ?	**7100**	alkal.	284	**15,0**	**26,4**	**81,2**	**107,6**	1,54	21,4	22,6	Comatag 2.
24./25.	45	4000	neutral	190	6,04	10,6	46,4	57,0	1,90	16,4	24,0 ?	—
25./26.	36	3950	s.	207	6,01	10,6	35,2	45,8	2,85	20,7	24,0	—
26./27.	36	3400	=	170	7,85	13,8	40,1	53,9	2,31	19,9	20,3	—
27./28.	36	3900	=	172	8,85	15,6	41,2	56,8	2,62	18,3	22,0	—
28. II. –2. III.	36	3600	=	156	7,10	12,5	—	—	—	—	—	Mittel v. 4 Tagen

Die Uebersicht zeigt vor dem Coma unter der Zufuhr steigender Natrondosen (9—15—18 g $NaHCO_3$) ein langsames Anwachsen der Säureausscheidung. Zwischen dem 19. und 21. Februar beträgt die Menge der Oxybuttersäure im Mittel 34 g; etwas mehr, 39 g, in den drei letzten Tagen der „Nachperiode". Im Coma erheben sich die Werthe auf 79 und 81 g (und 46 g am ersten Nachtag). Gleichzeitig erfährt das Aceton eine Zunahme von rund 5,0 auf 7,9 und 15 g. Dieses ist wohl sicher nur zum kleinsten Theil präformirt vorhanden gewesen und entspricht vielmehr etwa 13,9 und 26,4 g Acetessigsäure. Die Summe dieser und der Oxybuttersäure betrug somit an den 2 Tagen 93 und 108 g. Bei einem Gewicht von 24 Kilo entfielen somit auf das Kilo 4—4,5 g Säure, etwa ebensoviel, wie bei

dem in der vorigen Arbeit beschriebenen Knaben. (Gefunden [1]) waren damals 24 + 102 = 126 g Säure, i. e. 4,0 g auf das Kilo bei 32 Kilo Gewicht.)

Die von einigen Autoren vertretene Annahme eines im Coma vorkommenden oder ihm vorangehenden, ursächlich mit ihm verknüpften stärkeren Eiweisszerfalles hatte ich bereits früher auf Grund einer grösseren Zusammenstellung zurückzuweisen Gelegenheit gehabt. Thatsächlich lässt sich ein stärkerer Eiweisszerfall in der Mehrzahl der Untersuchungen nicht nachweisen. Das trifft auch zu für diesen neuen Fall: Die N-Einfuhr betrug 1) vor dem Coma ca. 13—16 g N, 2) während desselben 19,1—22,6 und 3) hinterher 20—24 g. Die N-Ausfuhr im Urin blieb mit 1) 11—14,0, 2) 16,5—21,4 und 3) 16,4—20,7 g etwas hinter der Einfuhr zurück; dazu kamen in den Fäces 1,26 und 1,1 g N täglich. Sind auch die Zahlenwerthe der Einfuhr nur berechnet, nicht auf Analyse beruhend, also nicht vollkommen exact, so lässt sich doch ein stärkerer abnormer Eiweisszerfall als Ursache, Begleiterscheinung oder Folge des Comas auch in dieser Beobachtung mit Sicherheit ausschliessen.

Recht erheblich erweisen sich die Ammoniakmengen im Urin. Bei einer Einnahme von 9—18,0 g $NaHCO_3$ werden 3,6—4,2 g NH_3 = 3—3,5 g N = 20—30 Proc. des Gesammt-N im Harn als NH_3 entleert. Selbst bei einer zweitägigen Zufuhr von über 100 g $NaHCO_3$ verschwindet das NH_3 keineswegs (die niedrigste Zahl ist 1,53 g Ammoniak-N = 1,87 g NH_3), und auch bei fortdauernder Darreichung von 36 g Natriumbicarbonat werden noch fortgesetzt 2—3 g N als Ammoniak zur Bindung und Neutralisirung saurer Producte in Anspruch genommen.

Die Zuckerausscheidung überstieg die Kohlehydrateinfuhr andauernd; das erhebliche Ansteigen des Urinzuckers an den beiden Comatagen allerdings ist lediglich die Folge der gesteigerten Milchzuckeraufnahme (8 l Milch an den beiden Tagen = 400 g Milchzucker = 420 g Traubenzucker, denen eine Ausfuhr von ca. 515 g gegenübersteht).

Dieser Fall zeigt in den wesentlichen Punkten, namentlich im Verhalten der Säure, gleichen Verlauf und (mit Ausnahme der Fäces cf. S. 405) ähnliche Ausscheidungsverhältnisse wie der früher von mir beschriebene Fall von geheiltem Coma. Auch die Steigerung

1) Umgerechnet nach dem jetzt benutzten Drehungscoefficienten; die aus dem Ueberschuss der Basenäquivalente berechnete Säuremenge war noch erheblich höher (157 g).



der Diurese zeigt sich hier wiederum (von 3—4 auf 6—7 l), sie ist natürlich abhängig von der reichlichen Flüssigkeitszufuhr, aber sie ist es doch auch, die die Herausschwemmung jener grossen Salzmengen (100—130 g oxybuttersauren und acetessigsauren Natrons) überhaupt ermöglicht. — (Die Untersuchungen über den Koth folgen auf S. 405, die über die anderen Säuren und die Basen des Urins auf S. 413.)

Ich füge an dieser Stelle noch einen zweiten, dritten und vierten Fall von Coma diabeticum ein; sie endigten sämmtlich mit dem Tod.

Fall II zeigt wiederum deutlich die Einwirkung grosser Natrondosen auf den Verlauf des Comas und die Ausscheidung der Säuren. Das Coma zog sich bei der 36jährigen Frau 60 Stunden hin. Am ersten Tag verzehrte sie 85 g $NaHCO_3$, ihr Zustand besserte sich, doch blieb der Urin sauer; am zweiten Tag nahm sie nur noch 36 g, um das Mittel dann zu verweigern; von diesem Moment an verfiel sie zusehends, der Tod trat im schwersten Coma am dritten Tage ein. Am ersten Tag fanden sich 74, am zweiten nur 33 g Oxybuttersäure im Urin, der Harn des letzten Tages war nicht erhältlich gewesen.

Tabelle III.

Datum	$NaHCO_3$ g	Urin ccm	Oxybuttersäure g	N g	Na g	K g	
10. XI.	12	2850	>20,0	—	—	—	—
12. XI.	12	2150	20,0	8,7	—	—	—
13. XI.	85	6400	74,0	17,3	17,9	5,1	Coma.
14. XI.	36	6300	33,0	18,4	13,9	4,4	Coma
15. XI.	0						Coma †.

Auch hier findet ein stärkerer Eiweisszerfall nicht statt. Am Tage vor dem Coma enthält der Urin nur 8,7 g N, an den zwei Comatagen 17,3 und 18,4 g N, denen in der Nahrung eine Einfuhr von 18,5 und 16,0 g N gegenübersteht.

Ein weiterer Fall (Nr. III) betrifft einen 60jährigen Mann, der Abends im vorgeschrittenen Coma ins Krankenhaus gebracht wurde. Er hatte bis dahin kein Natron erhalten; es gelang nicht, ihm erhebliche Mengen beizubringen. Bereits nach 8 Stunden trat der Tod ein. Der vor der Natronzufuhr producirte Urin wurde durch Katheter entleert, ebenso der von da an bis zum Tod gelieferte. Beide Portionen enthielten Oxybuttersäure in mässiger Menge:

Urin vor Natronzufuhr 1170 ccm, 7,8 g Oxybuttersäure, 1,7 g Aceton,
„ nach „ 800 „ , 5,0 „ „ , 0,5 „ „ .

Auch im Urin des vierten Falles von Coma diabeticum gelang der Nachweis der Oxybuttersäure. Der Urin war von befreundeter Seite als „oxybuttersäurefrei“ zur Nachprüfung eingesandt worden. In 300 ccm des aus den letzten Lebensstunden stammenden Urins fanden sich bei unvollständiger Erschöpfung über 3,0 g Oxybuttersäure, thatsächlich mochten über 5 g darin vorhanden gewesen sein.

Die Constanz des Auftretens von Oxybuttersäure im schweren Diabetes.

Gegenüber den Angaben einzelner Autoren, die die Oxybuttersäure in Fällen von schwerem Diabetes und speciell im Coma vermissten, musste ich in meiner früheren Arbeit die absolute Constanz des Vorkommens dieser Säure behaupten auf Grund der Erfahrungen Naunyn's sowohl, wie eigener Analysen. Zu 14 früher von mir untersuchten Fällen kann ich jetzt weitere 15[1]) fügen: überall gelang der Nachweis der Oxybuttersäure. Die 4 Fälle mit Coma sind bereits oben beschrieben; 11 weitere enthält die folgende Tabelle IV. 7 von diesen sind schwere Fälle, die übrigen 4 gehören der Mittelform an. Letztere betrafen Patienten, die erst bei längerer Kohlehydratentziehung zuckerfrei wurden, und allmählich eine geringe Toleranz für Kohlehydrat wieder gewannen. Hier fanden sich kleine Mengen Oxybuttersäure (einige Gramm pro die). Mit der eintretenden Besserung und dem wiedergewonnenen Verwerthungsvermögen für Kohlehydrate verschwand die Säure aus dem Harn und trat auch bei erneuter Zufuhr von $NaHCO_3$ (Fall 3) nicht wieder auf.[2])

Ausserordentlich selten sind die Fälle, in denen sich Patienten trotz ganz ungeregelter und anscheinend unrationeller Lebensweise, trotz scheinbarer Schwere des Krankheitsbildes und enormer Zuckerausscheidung ohne Gewichtsabnahme lange Zeit halten, bei denen spontan die Oxybuttersäuremenge im Urin abnimmt (Fall 10 der Tabelle). In meinen Beobachtungsreihen stellt dieser analytische Befund (der Urin wurde mir von Prof. v. Noorden zugeschickt) bisher ein Unicum dar.

Die 15 hier angeführten Fälle sind grösstentheils mit Natron

1) Seit der Drucklegung hat sich die Zahl dieser Fälle noch vermehrt.

2) Aus 20 l Harn konnte ich nur noch 3 g extrahiren = 0,3 pro die; solche kleine Mengen können eben nur bei Verarbeitung grosser Urinquanten nachgewiesen werden.



Tabelle IV.

Name	Alter, Geschlecht	Datum	$NaHCO_3$ g	Urin Menge ccm	Urin Reaction	Oxybuttersäure g	Zucker in Proc.	Bemerkungen
Mittelschwere Fälle.								
1. Man . .	M. ca. 40 J.	28. VI. 00	15	2700	s.	>4.6	0	Aceton- und Acetessigsäurereaction: schwach (Nahrung fast Kh frei.)
		2. VII. 00	15	2200	alkal.	>1,0	0	〃 〃 〃 〃 (Nahrung fast Kh frei.)
		15. VII. 00	15	?	〃	0	0	〃 〃 〃 fehlt (Nahrung fast Kh frei.)
2. Mar . .	M. ca. 35 J.	— XI. 99	20,0	2900	alkal.	2,3	4,2	Nahrung: reichlich Kh.
3. G.	M. ca. 40 J.	5. XI. 99	15,0	1300	s.	2,5	0	Aceton und Acetessigsäure + (40 g Kh. in der Nahrung)
		6. XI 99	15,0	2100	n.	1,9	0	Aceton und Acetessigsäure + (40 g Kh. in der Nahrung)
		19. XI. 99	0	?	s.	0	0	Aceton und Acetessigsäure — (40 g Kh. in der Nahrung)
		25. XI. 99	15,0	?	alkal.	0	0	Aceton und Acetessigsäure — (40 g Kh. in der Nahrung)
4. S.	M. ca. 45 J.	XI. 99	0	?	—	0	—	Aceton und Acetessigsäure schwach.
		X. 00	ca. 10	c. 1½ l.	s.	>5 g	0—1	Aceton und Acetessigsäure deutlich; Nahrung Kh frei.
Schwere Fälle.[1]								
5. A.	W. ca. 40 J.	XII. 98	40	>3 l	s.	>15 g	3—5	Viel Kh. in der Nahrung.
6. H.	M. 27 J.	5. IV. 99	30	2800	s.	>30 g	3	Phthisis pulmon.
		19. V. 99	30	3400	s.	>24 g	3,2	Todestag. † durch Phthisis pulm.; kein Coma!
7. K.	W. ?	VI. 98	18	1900	alkal.	7,4	4	
8. B.	W. 15 J.	XI. 98	15	2200	s.	22,0	3	
		VII. 99	15	1900	s.	15,6	ca. 3	
9. ?	W. 65 J.	? 00	0(?)	c. 1½ l.	alkal.	>8,0	0,5	Cystitis.
10. R.	W. ?	XI. 99	0	?	s.	>0,4%	ca. 3—5	Mehrere Liter Urin.
		IV. 00	0	?	s.	0,07%	ca. 3—5	Mehrere Liter Urin.
11. M.	M. ca. 45 J.	VIII. 00	20	ca. 3 l.	alkal.	>10 g	1—3	

1) In allen schweren Fällen Aceton und Acetessigsäurereaction sehr stark.

behandelt gewesen; doch ist das Auftreten der Säure nicht auf die Natroneinfuhr zurückzuführen. Die früher mitgetheilten 14 Fälle hatten zum überwiegenden Theil kein Alkali bekommen.

In der Zusammenstellung von Külz' klinischen Erfahrungen über Diabetes melitus giebt Sandmeyer[1]) an, dass während seiner 8jährigen Thätigkeit bei Külz ihm kein Fall bekannt geworden sei, bei dem der Nachweis der Crotonsäure misslungen wäre, wenn längere Zeit stärkere Eisenchloridreaction bestanden hatte.

Die absolute Constanz des Vorkommens der Oxybuttersäure in allen schweren Fällen (d. h. solchen, die dauernd erhebliche Mengen NH_3 ausscheiden und Fe_2Cl_6-Reaction aufweisen und nicht durch Entziehung der Kohlehydrate schnell entzuckert werden können) kann meines Erachtens nicht mehr angefochten werden. In klinisch „leichten" Fällen von Diabetes habe ich Oxybuttersäure auch bei Verarbeitung grosser Urinmengen (10 l und mehr) nie gefunden.

Der Intestinaltractus und seine Resorptionsfähigkeit im Coma.

Von Schmitz ist bekanntlich auf Störungen des Intestinalsystems im Coma Werth gelegt und der heilende Einfluss grosser spontaner oder künstlich herbeigeführter Entleerungen betont worden: letztere sollen sich durch einen scheusslichen Geruch auszeichnen. Die Richtigkeit dieser Beobachtung und die Möglichkeit der Heilung eines beginnenden Comas auf diesem Wege will ich trotz Mangels eigener Beobachtungen dieser Art nicht in Abrede stellen. Dass aber jene abnorm riechenden dünnen Entleerungen nicht unbedingt zum Bilde des Comas gehören, lehren wiederum folgende Beobachtungen.

In dem unter II berichteten Fall ging freilich das ganze Coma mit sehr heftigen, langdauernden kolikartigen Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend einher (die wahre Ursache dieser Koliken blieb Mangels einer Section unaufgeklärt); auf mehrfache Sennaeinläufe aber wurden wiederholt geformte Stuhlgänge entleert, denen kein abnormer Geruch anhaftete.

Bei dem Kind vollends, dessen Krankengeschichte an erster Stelle berichtet wurde, ging dem Coma zwar ein Verlust des Appetites vorauf, von Seiten des Darmes jedoch zeigten sich keine deutlichen Störungen. Es gelang, den Stuhlgang der 2 Comatage, wie auch den der nachfolgenden 5 Tage abzugrenzen und vollständig aufzufangen; die Stuhlgänge wurden ohne Nachhilfe, nur etwas verspätet ausgestossen

1) E. Külz, Klinische Erfahrungen über Diabetes melitus. S. 445. Jena 1899.

und waren durchweg fest und ohne besonderen Geruch; so war namentlich auch der Koth der Comatage, wie zumeist bei reiner Milchkost, fest, ganz hell und fast geruchlos.

Tabelle V. Tägliche Kothausscheidung.

	frisch g	lufttrocken g	N g	„Fett" g	Asche g	Na g	K g	Cl g	SO_3 g
22.—23. II. Coma	174	43	1,26	14,8	15,6	0,13	0,45	0,07	0,13
24.—28. II. Nachperiode	?	24	1,1	7,3	?	0,05	0,31	0,0	?

Die Kothmenge der ersten Reihe ist grösser als die der zweiten. Das ist einfach die Folge der übergrossen Milchaufnahme (4 l pro die), die bekanntlich schon wegen des grossen Aschegehaltes eine relativ reichliche Kothbildung bewirkt. Der Aschegehalt betrug pro Tag 15,6 g = 36 Proc. des lufttrockenen Stuhles. An Stickstoff wurden nur 1,26 g N pro die ausgestossen, bei einer Einfuhr von ca. 21 g N in Form von Kuhcasein eine durchaus gute Ausnutzung. Ebenso werden in der folgenden Reihe nur 1,1 g pro die mit dem Koth abgegeben bei einer täglichen Einfuhr von etwa 23 g. Die Resorption des Fettes ist ausreichend: bei der für das Kind übergrossen Zufuhr von 4 l Milch = 140 g Fett werden nur 14,8 = 10,5 Proc. ausgestossen: der Verlust steht an der oberen Grenze des normalen; bei der gemischten Kost der nächsten Tage ist der Verlust erheblich kleiner (7,3 g Fett = ca. 5—6 Proc. der Einfuhr von 120 g).

Von besonderem Interesse war bei der Zufuhr der abnormen Menge Natron die Untersuchung der Resorption desselben. In der Comareihe findet sich im Koth pro die 0,13 g und in der zweiten Periode nur 0,05 g Na; eingeführt in der Milch und im Bicarbonat aber war in der ersten Reihe im Mittel täglich fast 29 g (? wohl nur 22—24 g s. w. unten), in der zweiten ca. 10 g Natron!

Also bis auf ½ Proc. werden in diesem Falle auch im Coma diese enormen Salzmengen resorbirt; ein so günstiges Resultat wird freilich wohl nur da zu erwarten sein, wo nicht schon vorher Neigung zu Durchfällen vorhanden ist und durch das Salz gesteigert oder hervorgerufen wird. Das war aber der Fall in jenem früher von mir berichteten, durch grosse Natrongaben geheilten Fall von Coma; dort waren mit den Durchfällen anscheinend sehr erhebliche Mengen Natron unresorbirt aus dem Darm ausgestossen worden.

Die Stuhlgänge waren freilich auch in dem hier berichteten

neuen Falle II immer mit etwas Urin zusammen entleert; letzterer wurde zwar sofort abgegossen, es bleibt aber immerhin ungewiss, ob die kleinen im Stuhl constatirten Mengen Chlor nicht von imbibirtem Harn herrührten. Eine ohne Harn aufgefangene, gesondert analysirte Portion Stuhl war Cl-frei; andererseits zeigte sie den gleichen Alkaligehalt wie die anderen Portionen, so dass eine Auslaugung des Alkalis aus dem fetten Koth durch Urin jedenfalls nicht stattgefunden hat.

Stadelmann's Schüler Kozerski[1]), konnte feststellen, dass beim Gesunden grössere Natronmengen (bis 7,6 g Na_2O = 5,6 g Na = 21 g $NaHCO_3$) selbst bei breiigem Stuhlgang fast quantitativ resorbirt werden: nur bei einem heftigen Durchfall kam es an einem Tage zu einem Verluste von 15 Proc. Er hat übrigens Kali und Natron nicht gesondert bestimmt, sondern die Summe des KCl und NaCl nach ihrem Cl-Gehalt auf Natron berechnet.

Die geringe im Koth von mir gefundene Schwefelsäuremenge ist wahrscheinlich nicht auf präformirte SO_3, sondern auf organischen Schwefel zu beziehen.

Auffallend ist das auch bei einer späteren Untersuchung wieder beobachtete Ueberwiegen des Kalium im Koth gegenüber dem Natrium; es überwog letzteres um das 3—6 fache.

III. Ueber die Beeinflussung der Säureausscheidung durch Alkalizufuhr ausserhalb des Comas.

Die Zunahme der Säureausfuhr im Urin unter dem Einfluss grosser Natrondosen während des Comas, die aus dem Sauerbleiben des Urins mit Sicherheit zu erschliessen war, ist durch die in dieser und der vorigen Arbeit niedergelegten Analysen direct und quantitativ nachgewiesen. Aber auch ausserhalb des Comas findet im schweren Diabetes mit starker Acidosis eine Steigerung der Säuremenge im Urin bei Zufuhr grösserer Gaben von $NaHCO_3$ statt. Auch hier zwingt das Sauerbleiben des Urins zu diesem Schluss. Zwar sinkt unter diesen Umständen die NH_3-Ausscheidung, indem fixes Alkali das Ammoniak ersetzt (das dann wahrscheinlich als Harnstoff ausgeschieden wird); aber nur ein Theil des als Carbonat zugeführten Natrons dient zum Ersatz des NH_3, und der grösste Theil erscheint in Verbindung mit weiterer Säure als Neutralsalz im Urin. Als

1) Stadelmann, Die Alkalien s. S. 163.

Beispiel diene folgende eigene Beobachtung[1]: Ein Patient schied im Urin ohne Natronzufuhr 6—7 g NH_3 aus: gab man ihm nunmehr 30—40 g $NaHCO_3$ = 8,2—11 g Na, so sank die NH_3-Ausscheidung auf 3—4 g. Die 3 g NH_3, die im Urin verschwinden, sind ersetzt durch etwa 4 g Natrium[2]; die darüber hinaus zugeführten 4—7 g Na müssen weitere Säuremengen aus dem Organismus entführt haben. Da eine Vermehrung anorganischer Säuren nicht in bemerkenswerther Weise stattfindet[3], so müssen somit die organischen Säuren, in erster Reihe die Oxybuttersäure, in gesteigerter Menge als Natronsalze im Urin erscheinen.

Dieses theoretisch zu erschliessende Verhalten bietet mehrfaches Interesse; somit war es geboten, diese Mehrausscheidung durch die Analyse zu beweisen und ihre Grösse genau festzustellen.

Die Untersuchung wurde an demselben Mädchen durchgeführt (Beob. I), das am 22. und 23. Februar 1899 ein Coma durchgemacht hatte. Vom 25. Februar bis 20. März hatte das Kind täglich 36 g $NaHCO_3$ bekommen; der Urin war dabei dauernd sauer geblieben. Das Befinden war leidlich, eine Besserung der Zuckerausscheidung und erhebliche Gewichtszunahme hatte nicht stattgefunden. Das Kind erhielt nun bei etwa gleich zusammengesetzter Kost[4] stets durch mehrere Tage (3—4—9) verschiedene Mengen $NaHCO_3$ (50, 36, 18, 9[5]) 21 g), und zwar in abnehmender Menge (aus äusseren Gründen; erwünschter wäre es freilich gewesen, einen der ins Spital eintretenden Patienten mit steigenden Dosen zu behandeln). Für diese Perioden wurden neben Aceton, NH_3, Na und den gesammten Säuren und Basen die Mengen Oxybuttersäure bestimmt, theils im Tagesurin, theils in Gemischen einer Periode. Die Reihe, vom 20. März bis 17. April dauernd, weist nur einige Lücken von 5 und 3 Tagen auf, während deren die gleichen Dosen (18,0 $NaHCO_3$ u. s. w.) fortgegeben wurden.

Die folgende Tabelle giebt die Uebersicht über diesen Versuch.

---

1) Mehrfache solche systematische Untersuchungen finden sich bei Stadelmann und bei Külz-Sandmeyer.

2) 1 Molecül Na = 23
1 „ NH_3 = 17
1 „ $NaHCO_3$ = 84.
1 g Natrium äquivalent 0,74 g NH_3 und 3,65 g $NaHCO_3$
1 g NH_3 „ 1,35 g Na und 4,94 g „
1 g $NaHCO_3$ „ 0,27 g Na und 0,20 g NH_3

3) Höchstens käme, bei sonst gleichbleibenden Verhältnissen, eine leichte Vermehrung der Phosphorsäure des Urins auf Kosten der Phosphate im Koth in Betracht.

4) Appetit und Nahrungsaufnahme sank, wie das auch aus der N-Ausscheidung hervorging, während der zweiten Hälfte der Versuchsdauer.

5) Das Natron ganz fortzulassen, empfahl sich wegen des vorangegangenen Comas nicht.



Tabelle VI.

Datum	Reihe	$NaHCO_3$ zugeführt	Urin Menge	Urin Reaction	Zucker	Aceton	Acetessigsäure berechnet aus Aceton	Oxybutter-säure	Summe beider Säuren	$N(H_3)$	N	N-Zufuhr g
20. III.		36	3000	s.	143	—	—	41,0	—	2,02		
21. =	1	50	3250	s.	125	—	—	47,0	—	2,02		
22. =		50	3700	neutr.	142	6,84	—	55,1	—	1,97		
23. =		50	3000	=	114	5,82	—	44,7	—	1,76		
Mittel:			3320		127	6,33	11,1	48,9	60,0	1,92	15,7	ca. 17—18
24. III.	2	36	2825	neutr.	116	6,00		37,0		1,58		
25. =		36	2825	sauer	110	—		35,2		1,93		
26. =		36	3250	=	140	—		37,8		2,64		
Mittel:			2970		122	6,00	10,6	36,7	47,3	2,05	15,3	ca. 17—18
27. III.	3a	18	2650	s.	109	3,27 ?		35,2		2,56	14,0	
28. =		18	2800	=	126	3,13 ?		28,0		2,96	15,1	
Mittel:			2725		118	3,20 ?	5,3	31,6	36,9	2,76	14,6	
3. IV.	3b	18	2550	s.	120	5,10				3,21		
4. =		18	2200	=	95	—				2,81		
5. =		18	2850	=	114	—				2,81		
Mittel:			2530		110	5,10	9,0	29,3	38,3	2,94	12,7	
12. IV.		9	2550	s.	117	3,24				3,24		
13. =	4a	9	2650	=	122	4,27				2,95		
14. =		9	2100	=	102	3,42				2,82		
15. =		9	2700	=	109	—				3,74		
16. =		9	2700	=	109	3,97				4,05		
Mittel:			2540		112	3,73	6,6	28,5	35,1	3,36	12,3	
20. IV.		9	2400	s.	82	3,45				3,50		
21. =	4b	9	2500	=	103	3,00				3,05		
22. =		9	2300	=	97	—				3,31		
23. =		9	2300	=	104	3,57				2,67		
Mittel:			2375		96	3,34	5,9	21,6	27,5	3,14	12,9	
24. IV.		21	2300	s.	92	3,63				2,90		
52. =	5	21	2600	=	112	5,20				2,69		
26. =		21	2450	=	94	5,12				2,62		
27. =		21	2350	=	106	—				2,70		
Mittel:			2425		101	4,65	8,2	27,8	36,0	2,73	13,1	

Die an einzelnen Tagen einiger Reihen (z. B. vom 21.—23. III.) bemerkbaren Schwankungen der Ausscheidung an Oxybuttersäure (und Zucker u. s. w.) sind wohl zum Theil abhängig von leichten Unregelmässigkeiten der Urinentleerung und deren zeitlicher Abgrenzung. In 2 Perioden gleicher Natrongaben sind die ausgeschiedenen Säuremengen nicht absolut gleich (cf. bei 9,0 $NaHCO_3$ einmal 28,5 und 21,6 Oxybuttersäure). Im Allgemeinen entspricht aber der

grösseren Einfuhr von $NaHCO_3$ eine Zunahme der Säureausfuhr im Harn, die von 31,3 g Oxybuttersäure und Acetessigsäure bei 9,0 g $NaHCO_3$ bis auf 60,0, d. h. fast auf das doppelte steigt bei Zufuhr von 50,0 $NaHCO_3$.

Tabelle VII.

$NaHCO_3$ g	a Acetessigsäure		b Oxybutter-säure		a+b
50		11,1		48,9	60,0
36		10,6		36,7	47,3
21		8,2		27,8	36,0
18	5,3	7,1	31,6	30,5	37,6
18	9,0		29,3		
9	6,6	6,2	28,5	25,1	31,3
9	5,9		21,6		

Da 10 g $NaHCO_3$ 12,4 g Oxybuttersäure äquivalent sind, sollte man bei einer Steigerung der Natrondosis von 9 auf 50 g, d. h. um 41 g, eine noch stärkere Zunahme der Säure erwarten, etwa von 50 g statt von 28,7 g. Ein Theil des Natron hat zur Verdrängung von NH_3 aus der Verbindung mit Oxybuttersäure gedient. Es sind in Reihe 1 1,35 g $N(H_3)$ = 1,64 g NH_3 weniger ausgeschieden gegenüber Reihe 4, die ersetzt sind durch das Natron aus 8,0 g $NaHCO_3$; dann war der Stuhl in der ersten Reihe bei 50,0 g $NaHCO_3$ im Gegensatze zu den früheren und späteren etwas reichlicher, breiig und hatte grössere Mengen Natron und Kali ausgeführt, nämlich 0,78 g Na, ferner 0,67 g K pro die (entsprechend 0,40 g Na). Der Resorption war also eine ca. 4 g $NaHCO_3$ entsprechende Menge Alkali entgangen.

Der Natronzufuhr conform geht die Acetonausscheidung. (Nur der 27. und 28. III. macht mit einer etwas niedrigeren Acetongrösse eine Ausnahme. [Analysenfehler?].) Sie steigt von 3,3 und 3,7 g bei 9,0 g $NaHCO_3$ an auf 6,8 g bei Darreichung von 50,0 g $NaHCO_3$. (Am zweiten Comatage, dem 23. II., werden bei 102 g $NaHCO_3$ sogar 15,0 g Aceton ausgeschieden. Auch bei dem Fall VI der früheren Arbeit [Knabe mit geheiltem Coma] waren bei 200 g $NaHCO_3$ die Acetonwerthe enorm gestiegen, bis auf 18,7 g!)

Eine Vermehrung der Acetonausfuhr (im Harn) durch Natronzufuhr ist durch die Arbeiten von Weintraud[1]) und Mayer[2]) be-

1) Weintraud, Ueber die Ausscheidung von Aceton u. s. w. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIV. S. 169.

2) Mayer, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Acetonurie. Inaug.-Dissert. Strassburg 1895.

reits constatirt worden. Die hier angeführten Beobachtungen zeigen die gleichen Verhältnisse, nur in weit grossartigeren Dimensionen.

Die Erklärung für diese „acetonausführende" Wirkung des Natron bicarbonicum ist wohl darin zu suchen, dass dieser Körper nicht als solcher, sondern als Acetessigsäure die Nieren passirt; letztere unterliegt genau wie die Oxybuttersäure der „ausschwemmenden" Wirkung des Natron bicarbonicum. Dass das Aceton fast nie oder doch nur in Fällen hochgradiger Diaceturie und auch da nur in Spuren präformirt im Urin auftritt, dass der die Acetonreaction im nativen Harn gebende Körper nicht Aceton, sondern Acetessigsäure ist, giebt V. Arnold[1]) auf Grund sorgfältiger Untersuchungen mit Bestimmtheit an. Die Richtigkeit dieser Angabe vorausgesetzt, deren weitere Sicherstellung jedenfalls wünschenswerth ist, würden somit unsere früheren Umrechnungen des Acetons auf Acetessigsäure, als auf einen an der Acidosis und der tödtlichen Säurevergiftung mit betheiligten Factor, zu Recht bestehen.

Man schreibt im Allgemeinen den Alkalien einen „oxydationsbefördernden" Einfluss auch im Organismus zu; ob die alkalischen Körpergewebe einer dauernden oder auch nur vorübergehenden Erhöhung des Aschengehaltes, speciell ihres Vorrathes an alkalischen Verbindungen fähig sind, erscheint mir zweifelhaft; ob eine zeitweise Durchströmung mit grösseren, gewöhnlich schnell wieder ausgeschiedenen Alkalimengen die allgemeine Oxydationsenergie oder doch das Verbrennungsvermögen für einzelne Substanzen steigert, lasse ich dahingestellt: vielleicht kommt etwas derartiges für die Heilung des Comas durch Natron in Betracht (vgl. weiter unten S. 424). — Im gewöhnlichen Verlauf der diabetischen Acidosis aber sieht man als Endeffect der Natronzufuhr entschieden das Gegentheil: eine erhebliche Zunahme weniger vollständig oxydirter Säuren im Harn. Hier überwiegt also jedenfalls die die Körpergewebe „auslaugende" und jene sauren Producte „harnfähig" machende Kraft des Natron über die angenommene oxydationsbefördernde Wirkung!

Einen Ausdruck der letzteren könnte man vielleicht in der Vermehrung der Acetessigsäure suchen, die ja durch Oxydation der Oxybuttersäure entsteht: in den meisten meiner Fälle aber erfolgt eine solche doch nur unter gleichzeitigem Anwachsen der nicht oxydirten Oxybuttersäure, so dass höchstens 15—25 Proc. derselben zu Ketobuttersäure umgewandelt werden. In Fällen mit leichter Acidosis

1) V. Arnold, Ueber Nachweis und Vorkommen der Acetessigsäure in pathologischen Harnen. Centralblatt f. innere Medicin. 1900. S. 417.

(Weintraud) kann freilich unter Natronzufuhr das Aceton (Acetessigsäure) zunehmen, ohne dass die Oxysäure deutlich vermehrt ist: doch sieht man häufig auch ohne oder bei gleichbleibender Natronzufuhr so enorme und vorläufig ganz unerklärbare Schwankungen der Acetonausfuhr im Harn (von 3 auf 6, von $2^1/_2$ auf 10 g[1]), dass man meines Erachtens den Einfluss des einen, die Acetessigsäure beeinflussenden bekannten Factors neben den anderen unbekannten zur Zeit nicht scharf bestimmen und umgrenzen kann.

Die „Ausnutzung" der Nahrung wurde während der 7 Tage vom 20.—26. III. incl. (bei Darreichung von 36, resp. 50 g $NaHCO_3$) untersucht. Sie war auffallend viel schlechter als in den zwei früheren Perioden. Der Koth war sehr reichlich, breiig; er betrug pro Tag 161 g frisch, 39 g lufttrocken und enthielt 2,37 g N, 0,48 g Na (in den Tagen mit 50 g $NaHCO_3$ erheblich mehr als bei 36 g $NaHCO_3$) und 0,67 g K! Der Verlust betrug ca. 15 Proc. des eingeführten N

Tabelle VIII A.

Datum	Urin	Zucker	N	N in Form v. NH_3	Basen				Säuren		
					Na	K	CaO	MgO	P_2O_5	Cl	SO_3
	l	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
19./20. II.	>2,63	115	13,0	3,11	8,17	2,86	?	?	>1,55	5,48	2,15
21. II.	>2,60	86	10,9	3,16	8,16	2,76	?	?	>1,66	4,55	1,64
22. II.	6,0	231	16,5	2,98	23,68	3,70	0,51	Spuren	1,64	4,14	2,35
23. II.	7,1	284	21,4	1,54	26,39	4,16	0,21	0,11	1,43	3,41	2,97
24. II.	4,0	190	16,4	1,90	14,34	3,01	0,46	0,10	2,22	4,52	2,51
25. II.	3,95	207	20,7	2,85	13,97	3,56	0,63	0,22	3,39	7,51	3,03
26./27. II.	3,65	171	19,1	2,47	13,43	3,83	?	?	>2,12	6,32	2,96
21./23. III.	3,32	127	15,7	1,91	16,47	2,42	0,68	0,13	2,66	6,31	2,62
24./26. III.	2,97	122	15,3	2,05	13,96	2,58	0,77	0,22	2,82	6,83	2,44
3./6. IV.	2,53	110	12,7	2,94	7,59	2,43	?	?	>1,71	5,51	2,20
12./17. IV.	2,54	112	12,3	3,36	5,59	2,26	0,25	0,15	1,83	5,23	1,88
20./23. IV.	2,38	96	12,9	3,14	5,30	1,95	?	?	>1,40	5,42	2,27
24./28. IV.	2,43	101	13,1	2,73	7,62	2,18	?	?	>1,33	4,61	2,30

Rechnet man alles Aceton auf Acetessigsäure um, so erreicht die analytisch nachgewiesene Säuremenge in der That vielfach die

1) Schwankungen, die viel zu gross sind, als dass man sie ausschliesslich auf gehinderte oder vermehrte Ausfuhr durch die Lungen beziehen darf.

(ca. 17—18 g) und 4 Proc. des Na; die ausgestossene Fettmenge war nicht bestimmt. Auch hier überwog, wie in den früheren Reihen, die Menge des Kalium im Koth das Na erheblich! und der relative Verlust betrug für dieses Salz (die Nahrung enthielt wohl kaum mehr als 3—3,5 g) ca. 20 Proc. — Wodurch im Gegensatz zu früher die breiigen Stuhlgänge bedingt waren, kann ich nicht angeben.

Die Säuren und Basen im Harn.

Sowohl für die 10 tägige „Comaperiode“, wie für die zweite Untersuchungsreihe mit verschiedener Natronzufuhr ausserhalb des Comas habe ich ebenso wie in früheren Fällen eine Untersuchung der im Urin vorkommenden Säuren und Basen ausgeführt und sie auf ihre „Natriumäquivalente“ umgerechnet. Es galt einmal aus dem Ueberschuss der Basenäquivalente die ausgeführte organische Säure zu berechnen und diese mit der thatsächlich gefundenen in Parallele zu stellen. Auch an sich aber bietet die Ausscheidung einiger Stoffe, speciell des Natriums u. s. w., selbständiges Interesse.

Tabelle VIII B.

atum	Summe der Aequivalente für		Ueberschuss der Basenäquivalente	Oxybuttersäure + Acetessigsäure		Oxybuttersäure gefunden	Acetessigsäure berechnet aus Aceton	Aceton g	Na in $NaCO_3$ zugeführt g	Na im Harn g	Na im Stuhl g	Bemerkung
	Säuren	Basen		berechnet aus Basenüberschuss	gefunden g							
20. II.	5,60	14,97	9,37	42.4	41,0	31,4	9,6	5,5	4,5	8,17	?	
. II.	4,76	14,98	10,22	46,2	47,8	39,1	8,7	5,0	4,9	8,16	?	
. II.	5,29	31,07	25,78	116,5	93,3	79,4	13,9	7,9	29,9?	23,68	0,13	Coma
. II.	5,38	31,66	26,28	118,7 [1]	107,6	81,2	26,4	15,0	27,9?	26,39	0,13	Coma
. II.	5,50	19,74	14,24	64,4	57,0	46,4	10,6	6,0	12,3	14,34	0,05	
. II.	8,31	21,51	13,20	59,7	45,8	35,2	10,6	6,0	9,8	13,97	0,05	
27. II.	6,89	19,75	12,86	58,0	55,4	40,7	14,7	8,4	9,8	13,43	0,05	
23. III.	6,93	21,74	14,81	66,9	60,0	48,9	11,1	6,3	13,7	16,47	0,78	
26. III.	7,27	19,72	12,45	56,2	47,3	36,7	10,6	6,0	9,8	13,96	0,30	
. IV.	5,71	13,84	8,13	36,4	38,3	29,3	9,0	5,1	4,9	7,59	?	
17. IV.	5,40	12,82	7,42	33,5	35,1	28,5	6,6	3,7	2,5	5,59	?	
23. IV.	5,55	11,60	6,05	27,4	27,5	21,6	5,9	3,3	2,5	5,30	?	
28. IV.	5,01	13,38	8,37	37,9	36,0	27,8	8,2	4,7	5,7	7,62	?	

berechnete annähernd; an einzelnen Tagen, z. B. am 22. II., finden sich erhebliche Differenzen. Diese dürften folgendermaassen zu er-

1) Thatsächlich etwas weniger, da im alkalischen Urin ein Theil des Natrons als kohlensaures Natron vorhanden war.

klären sein. Einige organische Säuren fehlen in der Analyse und somit in der Bilanz: 1. die Hippursäure, 2. die flüchtigen Fettsäuren, 3. die Uroprotsäure und 4. die noch nicht aufgeklärte „Säure x" unserer Arbeit. Erstere drei spielen bei der Sättigung der Basen neben der Oxybuttersäure keine grosse Rolle: ihre Menge ist für 1 und 2 nicht sehr gross (anscheinend selten mehr als $^1/_4$—$^1/_2$ g niedere Fettsäuren pro die); von der Säure 3 sollen zwar mehrere Gramme täglich im Urin ausgeschieden werden, doch ist ihr Natriumäquivalent bei ihrem sehr hohen Moleculargewicht[1]) nur klein. Der mehrfach erwähnte, noch nicht aufgeklärte Säurerest x (s. S. 399 dieser Arbeit) scheint, soweit ich sehe, manchmal in grösseren Mengen (5 Proc. und mehr der Oxybuttersäure) vorzukommen und dürfte somit an der Deckung des Mankos betheiligt sein. Dass bei der Schwierigkeit und Umständlichkeit der Extraction die Oxybuttersäure gelegentlich nicht bis auf die letzten Spuren gewonnen wird, möchte ich auch als wahrscheinlich betrachten.

An manchen Tagen erreicht die Menge der analytisch bestimmten Säuren das berechnete Quantum oder übersteigt es sogar um ein geringes. Hier bleibt anscheinend für die erwähnten anderen, quantitativ nicht bestimmten Säuren kein Platz. Bei den Schwierigkeiten der Analyse[2]), bei der Unsicherheit, ob thatsächlich alles Aceton als acetessigsaures Salz im Urin vorhanden war, wird man darauf keinen erheblichen Werth legen dürfen. — Das wesentliche Ergebniss dieser Untersuchungen besteht ja doch 1. darin, dass der „Ueberschuss des Basenäquivalentes" zu 70—80 Proc. von der Oxybuttersäure, zu 80—100 Proc. von ihr und der Acetessigsäure thatsächlich gesättigt wird, dass somit für andere Säuren kein weiter Spielraum mehr bleibt und 2. in der Feststellung, dass die Menge der ausgeschiedenen Oxybuttersäure für gewöhnlich (i. e. ausserhalb des Comas und bei Ausschluss excessiver Natronzufuhr) nicht jene Grössen erreicht, nicht erreichen kann, die früher aus der Linksdrehung des Urins berechnet worden sind.

Die in den einzelnen Tagen oder Perioden ausgeschiedenen Säure- und Basenmengen zeigen wesentliche Differenzen; sie hängen zum Theil von Quantität und Qualität der Nahrung ab. Am 22. und 23. Februar, den beiden Comatagen, wurde nur Milch (in grosser

---

1) Nach Cloetta's Formel 2084 (excl. des Krystallwassers); allerdings können in dem Barytsalz dieser Säure 10 Wasserstoffatome durch Metall ersetzt sein. (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL. S. 29 ff.)

2) Den grossen Urinquantitäten, bei denen etwaige kleinere Analysenfehler erhebliche Differenzen ergeben können.



Menge) genossen, sonst eine qualitativ annähernd gleich zusammengesetzte Kost, aber in verschiedener Menge, am reichlichsten in den dem Coma folgenden Tagen (hier fand sich auch ca. 20 g N im Urin gegen sonst 12—16 g).

Da die Unterlage für eine eingehende kritische Analyse der ausgeschiedenen Aschenbestandtheile, die Kenntniss der eingeführten Aschen, fehlt, beschränke ich mich auf einige wenige Bemerkungen:

1. Das Chlor. In meiner früheren Beobachtung war dieses in den Comatagen fast ganz aus dem Urin verschwunden: in diesem Coma war seine Menge kaum vermindert (4,1 g und 3,4 g Cl, am 22. und 23. II. Das entspricht ungefähr der Nahrungsaufnahme, da 4 l Milch nach Söldner ca. 4 g Cl enthalten.) In jenem früheren Fall waren vermuthlich grössere Mengen HCl an das grossentheils unresorbirt durch den Darm hindurchgewanderte Natron gebunden und nun in dem diarrhöischen Stuhl entleert worden; die so entstandene Cl-Verarmung des Körpers hatte, wie auch sonst (z. B. bei Erbrechen grosser Mengen hyperaciden Magensaftes bei Gastrectasie) eine Zurückhaltung der Chloride im Organismus und verminderte Ausscheidung im Urin zur Folge. In dem jetzigen Falle hingegen war alles Natron von dem Darm resorbirt und somit kein oder nur sehr wenig Kochsalz mit dem Stuhlgang entleert worden (cf. S. 406).

2. Kalium. Die Vermehrung des K im Coma bei der Zufuhr grosser Natronmengen tritt hier nicht so deutlich auf wie in meinem früheren Fall (damals bis 7 g, hier nur 4,16 g). Da Kuhmilch im Liter etwas über 1 g Kalium enthält, so dürfte eine Abgabe von Kalium aus dem Körper hier jedenfalls nicht stattgefunden haben. Kozerski (l. c.) hat beim Gesunden eine mässige Ausschwemmung von KCl unter Darreichung grösserer Natrondosen gesehen; dass eine solche in unserem Fall, in dem schon einige Zeit sehr erhebliche Mengen Natron gegeben waren, und unter dem Einfluss der lange bestehenden Acidosis der Aschenbestand des Körpers nicht dem des normalen Organismus zu gleichen braucht, unter so anders gearteten und complicirteren Verhältnissen nicht hervortritt, ist klar.

3. CaO und MgO. Der Gehalt an Kalk und Magnesia liess sich für eine Reihe von Tagen nicht feststellen, da in dem durch Chloroformzusatz conservirten Urin die Phosphate zum Theil ausgefallen waren: Eine bacterielle oder fermentative Zersetzung hatte nicht stattgefunden. Die alkalische Reaction war eingetreten durch Zersetzung des acetessigsauren Natrons in Aceton und doppeltkohlensaures Natron. (NB. Aus diesem Grunde müssen Ammoniakbestimmungen im diabe-

tischen Urin stets im frischen Urin, nicht im conservirten stattfinden, welche Regel von mir stets eingehalten wurde.) Ich habe für diese Tage nach Fällung des noch in Lösung befindlichen phosphorsauren Kalkes und der Magnesia mit Ammoniak nur den Rest der Phosphorsäure bestimmt und nur für diesen das Natriumäquivalent berechnet.[1]) Besonderes lässt sich aus den Zahlen für Kalk und Magnesia nicht herauslesen: auffallend ist nur, dass trotz der grossen Natronzufuhr die Kalkwerthe im Urin bei dem kleinen Mädchen gelegentlich bis auf 0,68 und 0,77 g steigen. Im Uebrigen sind die Schwankungen recht erhebliche.

Das Fallen und Steigen des ausgeschiedenen Ammoniaks hängt lediglich von der Natronzufuhr ab. Dass es auch bei langdauernder Zufuhr von $NaHCO_3$, selbst im Coma bei 100 g $NaHCO_3$, nicht ganz schwindet, ist eine bekannte, hier wieder bestätigte Thatsache.

Ein wesentliches Interesse beansprucht die Natronausscheidung und ihr Verhältniss zur Einfuhr.

Mit Ausnahme der 2 Comatage finden wir überall die Na-Ausfuhr im Harn grösser als die Zufuhr im Natron bicarbonicum. Die Differenz, 2—3,5 g Na betragend, stammt aus der Nahrung. Am 22. und 23. Februar findet sich im Urin erheblich weniger Natron als im Medicament angeblich zugeführt wurde.

Zugeführt waren (im Erbrochenen fanden sich ca. 2 g Na, die in Abzug kamen) im Medicament 29,9 und 27,9 g Na, dazu je ca. 2 g Na in der Milch. Diesen 31,9 + 29,9 = 61,8 g Na der angeblichen Zufuhr stehen nur 23,7 + 26,4 = 50,1 g Na gegenüber, also ein Manco von 8,2 + 3,5 = 11,7 g Na. Ich glaube mit Bestimmtheit, dass diese 12 g Na nicht thatsächlich in der Bilanz fehlen, sondern nur scheinbar: das Natronbicarbonat war nicht vollständig genommen worden. Es wurde als Pulver in Wasser oder Milch eingeschüttet, dabei bleibt ein nicht unbeträchtlicher Theil des schwerlöslichen Salzes als Bodensatz im Glas liegen und wurde im Coma von dem benommenen Kinde, das eine Abneigung gegen den laugenhaften Geschmack hatte, nicht mitgenommen. So dürfte das Manco als ein nur scheinbares sich herausstellen.

Ich will mich ausdrücklich dagegen verwahren, dass man dieses

1) Für die Berechnung des Aequivalentüberschusses der Basen entsteht dadurch nur ein geringer Fehler: es fehlen nämlich einerseits CaO und MgO und andererseits so viel Phosphorsäure, als diese Basen in Form „dreifacher“ neutraler Salze binden; da im sauren Urin die alkalischen Erden nicht als neutrale, sondern zumeist als 1 ½ fach saure Salze berechnet werden, so tritt in der Bilanz ein kleiner Fehler auf, der aber nicht sehr ins Gewicht fällt.



Manco etwa auf eine Retention im Organismus zur Deckung einer dem Coma vorangegangenen „Alkaliverarmung" bezöge, eine solche vielfach angenommene Alkaliverarmung aus diesen Zahlen erschliesse. Eine Alkaliverarmung, die die quantitative Zusammensetzung des Körpers in höherem Maassstabe ändert, glaube ich vorläufig nicht annehmen zu können (cf. meine Auseinandersetzungen auf S. 193 ff. meiner vorigen Arbeit). Ob etwa eine geringe Entziehung von Alkalien und alkalischen Erden bei der Acidosis stattfindet, ob sie vor dem Coma steigt und an dessen Ausbruch ursächlich mit betheiligt ist, diese Frage bietet einer exacten Untersuchung enorme Schwierigkeiten und dürfte sich einer solchen vorläufig noch entziehen. Dazu wäre nöthig eine tagelange, vor einem zufällig in einer Untersuchungsreihe eintretenden Coma und in diesem fortgeführte Analyse aller eingeführten und ausgeschiedenen Aschenmengen[1]); eher könnte Aufschluss geben eine Aschenanalyse der Organe von Patienten, die, ohne je Natron erhalten zu haben, im Coma starben. Solche Untersuchungen sind im Gange: bisher haben sie Anhaltspunkte für Annahme einer erheblichen Alkaliverarmung nicht gegeben.

IV. Ist das Coma diabeticum eine Säurevergiftung?

Bei der schweren diabetischen Acidosis gelingt es, wie vorstehende Untersuchungen gezeigt haben, auch ausserhalb des Comas durch Erhöhung der Natronzufuhr eine erhöhte Säureausscheidung zu erzielen; sie stieg in obigem Fall von rund 30 auf 60 g. Wenn wir nun im Coma eine noch weitergehende Säureausfuhr finden, die mit 93 und 108 g die höchsten, bei dem gleichen Individuum gefundenen Werthe um 33 und 48 g übersteigt, so erhebt sich die Frage: Ist diese weitere Steigerung nicht auch ausschliesslich abhängig von der im Coma noch weiter erhöhten Natronzufuhr (über 100 g $NaHCO_3$ gegen 50,0)? Ist sie nur einfach die Folge unseres therapeutischen Eingriffs, ist sie eine secundäre und unwesentliche Erscheinung, oder aber ist die vermehrte Säurebildung eine primäre und wesentliche Erscheinung des Comas?

Nur diese eine Frage, die in meiner früheren Arbeit Mangels der genauen Kenntniss der Verhältnisse ausserhalb des Comas nur

1) Untersuchungen dieser Art ausserhalb des Comas sind bisher ausgeführt worden von Gerhardt-Schlesinger (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. S. 83 ff.). Sie weisen auf eine mässige Kalkentziehung beim Diabetiker hin. Andere Untersuchungen (Gaethgens, Moraczewski u. a) sind aus verschiedenen Gründen nicht beweiskräftig.



kurz gestreift wurde, soll an dieser Stelle erörtert werden. Alle übrigen Punkte sind an jener Stelle schon eingehend discutirt und haben zu einer bejahenden Antwort der in der Ueberschrift dieses Kapitels gestellten Frage geführt.

Die Antwort kann gegeben werden, wenn wir die Ausscheidungsverhältnisse der Säuren im Harn und die Alkalescenzverhältnisse des Blutes (und der Gewebe) im Coma und ausserhalb desselben betrachten.

Die Untersuchung des Harnes zeigt uns, wie hoch die Säureausscheidung unter den günstigsten Verhältnissen steigen kann. Beim gesunden, mit gemischter Nahrung ausreichend ernährten Menschen findet man im Urin auch nach Einfuhr von 20, 40 und selbst 80 g $NaHCO_3$ keine oder nur eine kaum nennenswerthe Vermehrung organischer Säuren im Harn. Entstehen solche vielleicht auch intermediär regelmässig, so werden sie doch auch bei Natrongebrauch (fast) vollständig verbraucht: der Urin wird daher schon bei kleineren Dosen Natron durch Ueberführung des Mononatriumphosphats in Diphosphat und durch Ausscheidung von Natronbicarbonat neutral oder alkalisch. Diese Reactionsänderung des Harnes giebt uns nun auch für den Diabetes Aufschluss über das Maximum der Säuren, die (der Verbrennung im Organismus entgehen und) im Urin erscheinen können. Wenn der Urin neutral oder alkalisch wird, so hat das eingeführte Natron eben nicht mehr genügend Säure im Körper vorgefunden, um seine sämmtliche Kohlensäure auszutauschen. Und dieser Zustand war bei dem von mir untersuchten Fall erreicht, als 50 g $NaHCO_3$ gegeben wurden: der Urin war bei dieser Dosis am 2. Tag schwach alkalisch, am dritten neutral. Im Urin erschienen 60 g Säure. Das war also das Maximum der Säuremenge, die das Kind ausserhalb des Comas (zu bilden resp. unverbrannt) auszuscheiden vermochte. Im Coma hingegen war bei mehr als 100 g $NaHCO_3$ der Urin am ersten Tag sauer geblieben, die ausgeschiedenen 93 g Säure bleiben noch zurück hinter dem möglichen Maximum; dieses wird erst am folgenden Tag erreicht, als bei weiteren 100 g $NaHCO_3$ der Urin alkalisch wurde: das Maximum der Säureausfuhr, das hier bei weiterer Erhöhung der Natrongaben jedenfalls nicht mehr überschritten werden konnte, wurde an diesem Tage mit 108 g Säuren im Urin erreicht.

So zeigt uns die Untersuchung des Harnes, dass die Grösse der Säureausscheidung doch thatsächlich nicht nur ein Factor der Ausschwemmung, der Natronzufuhr ist, sondern dass sie vor Allem abhängt von der Grösse der Oxybuttersäurebildung, dass ihre obere Grenze von Verhältnissen im Körper abhängt. Im Coma wird von

dem gleichen Individuum thatsächlich erheblich mehr Säure producirt und unter geeigneten Bedingungen, d. h. genügender Natronzufuhr, ausgeschieden als unter den günstigsten Verhältnissen ausserhalb desselben.

Diese Mehrproduction allein aber, und das ist der zweite, noch wesentlichere, hier zu erörternde Punkt, beweist an sich noch nicht, dass diese mehr producirte Säure thatsächlich dem Körper deletär wird, dass sie zu einer (tödtlichen) Säurevergiftung führt. Als bei dem Kind die Natrongaben von 50 auf 9 g herabgesetzt wurden, sank die Säureausscheidung von 60 auf 35 und 28 g. Was geschah mit den nunmehr fehlenden 25 resp. 32 g? Entweder wurden sie im Körper aufgespeichert, oder verbrannt, oder aber sie wurden überhaupt nicht mehr gebildet. Die erstere Annahme ist unmöglich: Eine durch mehrere Tage fortdauernde, ja selbst nur eine einmalige Retention von 30 g Säure in einem Körper von 24 Kilo würde völlig ausreichen, um den Körper „säurezuvergiften" und die Alkalescenz der Gewebe und des Blutes so stark zu erniedrigen, wie wir es im Coma in der Todesstunde finden. Thatsächlich aber ist, und das vorliegende Material reicht zum mindesten aus, um diese Frage mit Sicherheit zu beantworten, ausserhalb des Coma's im Diabetes der Alkalescenzgrad nie wesentlich erniedrigt gefunden worden. Eine Retention der Säuren selber, alkalibindender und neutralisirender Factoren, kann nicht stattgefunden haben. Ob aber der Organismus jene im Urin nicht mehr erscheinenden bedeutenden Säuremengen nicht mehr bildet, oder aber sie zu CO_2 oxydirt, ist zwar theoretisch von hohem Interesse, praktisch aber für unsere Betrachtung belanglos; wichtig ist nur, dass der Körper sich ihrer (bis zum Eintritt neuer unbekannter, das Coma auslösender Momente) ohne unmittelbare Lebensgefahr entledigen kann. Nur der bequemeren Ausdrucksweise halber will ich mich im Folgenden an einzelnen Stellen des Ausdrucks bedienen, dass der Körper diese (von ihm unter Natronzufuhr mehr ausgeschiedenen) Säuremengen oxydirt, ohne damit ein Urtheil über das thatsächliche Verhalten zu fällen.

Die Antwort auf die oben aufgeworfene Frage würde somit folgendermaassen gegeben werden können: Auch ausserhalb des Comas kann der diabetische Organismus erheblich mehr Säure produciren, als im Urin bei nicht maximaler Natronzufuhr erscheint, aber er vermag sie unbeschadet seiner Integrität auch bei nicht ausreichender Alkalieingabe umzubilden. Im Coma hingegen steigt nicht nur die Menge der gebildeten Säure weit über das Maass des sonstigen Maximums, sondern gleichzeitig ist auch das Oxydations-

vermögen des Körpers für die Säure geschwunden oder wesentlich herabgesetzt. In den tödtlich endigenden Fällen von echtem Coma diabeticum übersteigt die Quantität der vom Körper gebildeten, als Säure wirkenden Producte die Menge der in den Geweben vorhandenen oder aus dem Darm resorbirten alkalischen Factoren, und diese überschüssigen Säuremengen können nicht, wie ausserhalb des Comas, durch Oxydation unschädlich gemacht werden. Sie entziehen den Carbonaten (und Phosphaten) des Blutes und der Gewebe die Alkalien und beeinträchtigen (wahrscheinlich) lebenswichtige Gruppen der Eiweissmolecüle (der Ganglien und der Körperzellen), deren normale physiologische Function störend und vernichtend. Der Beweis dafür, dass die Oxydationsfähigkeit des Körpers für jene Säuren verschwunden ist, liegt in dem mittels verschiedener Methoden erbrachten Nachweis der Alkalescenzherabsetzung des Blutes und in dem Auftreten der Oxybuttersäure im Blut in Mengen, die jene Herabsetzung genügend erklären.

Neuerdings hat Kraus[1]) mit einer neuen Methode, die der von Spiro und Pemsel angegebenen ähnlich ist, die „native", die Mineralalkalescenz des Blutes bei einem tödtlich endenden Fall von Coma diabeticum bestimmt. Er fand sie herabgesetzt auf 125 mg NaOH für 100 ccm Blut gegenüber 185—220 mg NaOH im normalen Venenblut; das Blut enthielt nur 6,4 ccm CO_2 statt 35—40 ccm. — Ich habe die Alkalescenz neuerdings wieder in einem Fall (Nr. III S. 403) nach Loewy bestimmt und wie früher ein Absinken im Verlauf des Comas gesehen. Sie betrug 8 Stunden vor dem Tod 232 mg NaOH, gleich nach dem Tod 126. Im Leichenblut (20 Stunden post mortem) fanden sich 0,35 Proc. Oxybuttersäure, daneben (als milchsaurer Kalk isolirt und durch Analyse als Fleischmilchsäure[!] sichergestellt) 0,46 Proc. Milchsäure (wohl postmortal entstanden?). Die Leber enthielt 0,16 Proc. Oxybuttersäure und 0,10 Proc. Milchsäure; die Untersuchung der Musculatur missglückte. Das Serum, deutlich getrübt aber nicht „aufrahmend", enthielt 1,24 Proc. Fett und 34 mg Aceton auf 100 ccm. Diese Zahlen sind noch etwas grösser als die früher von mir gefundenen.

Nicht die absolute Menge des im Harn erscheinenden oxybuttersauren Natrons — es ist nöthig, das noch einmal mit aller Schärfe zu betonen — beweist das Vorhandensein eines echten Coma diabeticum. Der Diabetiker stirbt nicht an der in neutralisirtem Zustand ausgeführten Säure, sondern an der im Körper zurückgebliebenen, die er (nicht oder) nur auf Kosten anderer, lebenswichtiger Functionen abzusättigen vermag. Der Zuckerkranke kann (unter günstigen Umständen) monate- und jahrelang 20, 40 g und mehr Oxybuttersäure

1) Kraus, Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung. Prager med. Wochenschrift. 1899. Nr. XIV. Citirt nach dem Referat im Ctrbl. f. klin. Med. 1900. Nr. 17.



als Natronsalz ausscheiden, er kann diese Menge selbst auch am Todestage secerniren (s. Fall 6 der Tabelle IV auf S. 404), ohne dass die Agone ein Coma dyspnoicum war. Und andererseits sind Patienten wie der Fall Nr. 4 dieser Arbeit (s. S. 403), Fall II und III der vorigen Veröffentlichung (S. 176 und 178), bei welch letzterem die Säureausscheidung von 30 auf wenige Gramm sank, unzweifelhaft einer tödtlichen Säurevergiftung erlegen.

V. Die Behandlung des Comas ohne Natronzufuhr.

Ausser der von Stadelmann inaugurirten Natrontherapie ist noch zwei weiteren Methoden eine günstige Wirkung zugeschrieben worden, der Ableitung auf den Darm durch Laxantien und der Auswaschung des Körpers durch intravenöse Kochsalzinfusion.

Das erstere Verfahren hat Schmitz eingeführt: er giebt an, 12 Fälle von Coma durch Abführmittel gerettet zu haben. In den seitdem verflossenen 10 Jahren findet sich nur eine bestätigende Angabe in der Litteratur, von Senator. Die Möglichkeit, dass es sich in Schmitz' Fällen doch vielleicht nicht um beginnendes Coma gehandelt habe, liegt nahe. Darmstörungen und allgemeine Depression, wie er sie beschreibt, mögen hier und da das Coma einleiten, aber nicht jede solche führt zum Coma; zahlreiche Male sind in Naunyn's Klinik solche Zustände beobachtet und bei abwartendem Verhalten gefahrlos vorübergegangen. Wäre hier sofort Natron gegeben worden, so hätte die Liste der auf Conto dieses Mittels zu setzenden Heilungen eine erhebliche, aber nicht stichhaltige Vermehrung gefunden. Die Diagnose des beginnenden Comas ist keine ganz sichere.

Weiterhin sind eine Reihe von Fällen beschrieben, in denen intravenöse Einführung einer Kochsalzlösung ohne oder mit einem sehr geringen Zusatz [1]) von Natronbicarbonat und Natronphosphat Besserung oder Heilung des Coma diabeticum bewirkt hat. Roget und Balvay [2]) haben eine Anzahl von solchen Fällen in einer grösseren Zusammenstellung (die auch diejenigen mit Verabreichung von $NaHCO_3$ einschliesst) wiedergegeben. Ich berücksichtige hier nur die Fälle, in denen Kochsalzinfusion Heilung, nicht nur schnell vorübergehende Besserung brachte. Es bleiben nur folgende Beobachtungen:

---

1) Die von den Engländern angewendete Barnes'sche Lösung enthält nur 0,3 Proc. $NaHCO_3$ neben Kochsalz u. s. w.

2) Roget und Balvay, Guérison d'un cas de Coma diabétique etc. Lyon médical 1899. S. 42 ff.

1. Roget und Balvay; 2. Thomas Oliver; 3. eine von den französischen Autoren nicht berücksichtigte Angabe v. Noordens; ein 4. Fall von Hilton-Fagge starb, wie auch schon Naunyn, nach dem ich den Fall citirte, angiebt, einen Tag nach der „Heilung“ an einem Coma, das durch Codein(?) herbeigeführt war.

1. Roget und Balvay's Fall war ein „Coma bei einem Diabetiker“, kein Coma diabeticum! Der Patient, nervös schwer belastet, hochgradiger Potator, hatte vor einem Jahr Lues acquirirt, vor 9 Monaten Malaria durchgemacht, litt an Diabetes und obendrein auch noch an Tuberculose. (Die Lungenuntersuchung ergab zwar keinen Anhalt, doch hatte der Patient im Winter zuvor Blut ausgehustet, und die 4 Monate später erfolgte Autopsie zeigte neben rechtsseitigem Empyem doppelseitige Cavernenbildung in den Lungen!) Bei wiederholten Untersuchungen vor und nach dem Coma wurde kein Aceton, keine Acetessigsäure, keine Oxybuttersäure im Harn gefunden, nur am Tag vor dem „Coma“ Spuren Aceton und 2,3 g Oxybuttersäure (wie bestimmt?). Der „état comateux complet“ (!) ging einher mit epileptiformen Krisen und dauerte als état complet 4 Tage! Während der ersten 48 Stunden wurde keinerlei eingreifende Therapie angewandt, erst am dritten Tag wurde zur Infusion des „künstlichen Serums“ geschritten, die bei Fortsetzung nach weiteren 3 Tagen zur Heilung führte. — Von einem echten Coma dyspnoicum ist hier keine Rede: die Dyspnoe fehlt. Erst am vierten Tage heisst es: „Il semble présenter de la dyspnée.“ Eine Acidosis bestand nicht. Die epileptischen Krämpfe gehören nicht zum Bild des echten Comas. Ein solches führt ohne Eingreifen auch stets vor 48 Stunden zum Tode. — Hier lag etwas ganz anderes vor, nicht eine durch Säure bedingte Vergiftung des Hirns, sondern eine andersartige Hirnstörung (Alkoholismus oder Lues oder Epilepsie; schon vor dem Coma bestand doppelseitiger Kopfschmerz und un peu d'hémiplégie faciale gauche“; der Sectionsbericht thut des Gehirns keine Erwähnung).

2. Auch der von den französischen Autoren herangezogene Fall von Thomas Oliver[1]) ist in Bezug auf das Vorhandensein eines Coma dyspnoicum nicht gesichert. Der diabetische Patient verlässt am Nachmittag (anscheinend ganz munter) das Spital und wird „after a few hours“ comatös wieder hereingebracht. Er war, anscheinend „in einem Zustand von Verwirrung“, in einen falschen Eisenbahnzug eingestiegen und bewusstlos in diesem aufgefunden worden.

1) Thomas Oliver, Diabetic coma successfully treated by saline transfusions. The lancet 1898. S. 401.

Puls 45. Die einmalige intravenöse Kochsalzinfusion bewirkt sofort Schmerzensäusserungen und allmähliche Rückkehr des Bewusstseins und Heilung des Zustandes (noch nach 28 Tagen anhaltend).

Der Urin war 3 Tage lang nach dem Coma ungewöhnlich vermindert (600 statt 4—6000 ccm), „unglücklicherweise“ wurde der Urin 2 Tage vor und 1 Tag nach dem Coma nicht, sondern erst am zweiten Tag hinterher untersucht; er enthielt Zucker, aber kein Eiweiss, kein Aceton; desgleichen später.

Der Charakter des Comas ist nicht näher geschildert. Nur die Angabe findet sich: Puls 45 (später 52, dauernd dicrot!) Erwähnt wird noch, dass die Haut, schon vorher dunkel, nach dem „Coma“ stärker bronzefarbig gewesen sei.

Der schnelle Eintritt completer Bewusstlosigkeit ohne vorausgehende Vorboten (in wenigen Stunden!), das Fehlen von Eiweiss und Aceton[1]) im Urin geben, da eine klinische Schilderung des Zustandes im Uebrigen nicht gegeben ist, zu dem berechtigten Zweifel Anlass, ob hier ein Coma dyspnoicum wirklich vorhanden war.

In Hilton Fagge's[2]) Fall handelte es sich in der That wohl um Coma dyspnoicum. Der Autor, der als erster, wenn auch von einer irrigen Annahme ausgehend, eine intravenöse Infusion anwandte, schrieb 1874, vor Kussmaul's Publication, also ganz objectiv: Die Athmung war „slow and laboured“. Die Besserung nach der Kochsalzinfusion war evident; der 24 Stunden nach dem Eintritt des Comas erfolgte Tod wird vom Autor dem inzwischen gereichten Codein zugeschrieben: es ist aber nach der Beschreibung nicht unwahrscheinlich, dass es sich um Neuausbruch und Fortschreiten des Comas gehandelt habe, und das um so mehr, als Fagge (was im Jahre 1874 begreiflich war) wegen des Comas von gemischter zu „stärke- und zuckerfreier Nahrung“ übergegangen war!

v. Noorden's Beobachtung ist nicht ausführlich publicirt, so dass eine kritische Abwägung nicht möglich ist.

Diesen Fällen mit Kochsalzinfusion stehen aus Naunyn's Klinik 4 Fälle gegenüber, in denen Natronzufuhr das auf der Höhe befindliche Coma bei Kindern zum Verschwinden brachte. Ausser einer zweifelhaften Heilung bei Chauffard berichten noch Lépine[3]) und Zinn über Comaheilung unter Alkalidarreichung. So wünschens-

1) Der Autor selbst hat diese sonst immer gefunden!

2) Hilton Fagge, A case of diabetic coma. Guys hospital records. 1874. Vol. XIX. S. 173.

3) Lépine, Traitement du Coma diabétique. Lyon medical T. LXXXIV. 1897. S. 507.

werth es wäre, die beiden letzteren Fälle zur Vermehrung der Casuistik der günstigen Fälle heranzuziehen, muss ich doch die Verschiedenheit dieser Beobachtungen von unseren hervorheben. In beiden gelang die Heilung mit kleinen Mengen Natron (Lépine 20 g $NaHCO_3$, Zinn 37 g). Das stimmt nicht mit Naunyn's Erfahrungen, in denen 100 g und mehr zugeführt werden mussten, und würde meiner Annahme widersprechen, dass im echten Coma enorme Säuremengen fortdauernd gebildet werden. — In Lépine's Fall war das Coma sicher noch nicht voll ausgebrochen: es kündigte sich an durch eine „Augmentation" der respiratorischen Bewegungen; das Sensorium war noch frei [1]). Ob in Zinn's Fall der comatöse Zustand schon etwas weiter vorgeschritten war, ist aus der vorläufigen Mittheilung nicht ersichtlich. — Für beide Beobachtungen muss man annehmen, dass anscheinend unter dem Einfluss der früh eingeleiteten Therapie die Ursachen der fortdauernden Mehrproduction an Säure und des herabgesetzten Oxydationsvermögens nach relativ kurzer Zeit wieder fortfielen. **Von der Fortdauer dieser Ursachen oder ihrem frühzeitigen Verschwinden hängt es ab, ob ein Coma heilt oder nicht.**

In Lépine's Fällen, sowie zwei [2]) ähnlichen von Naunyn, die im Beginn des Comas behandelt wurden, hat die vermehrte Säureproduction u. s. w. bald wieder nachgelassen. Ist das Coma erst auf der Höhe, so dauert sie an und lässt, wenn überhaupt, wie bei den vier jugendlichen Patienten Naunyn's, so erst nach 24 und mehr Stunden nach. Worauf dieses Nachlassen beruht, ist uns leider ebenso wenig bekannt, wie die Ursache, die zu dem Anwachsen der Production führt. Ein Signal dafür, dass die unbeschränkte Säureproduction ihre Grenze gefunden, ist allerdings gegeben in dem Auftreten neutraler oder alkalischer Reaction des Urins. Man könnte glauben, dass es zu einer Erhöhung der Mineralalkalescenz der Säfte und der Gewebe durch das eingeführte $NaHCO_3$ käme, und dass diese das heilende Moment darstellte; indess fehlt vor Allem der Beweis, dass eine solche Erhöhung thatsächlich vorhanden ist; ich halte sie, nach gewissen Analogien und Beobachtungen, nicht einmal für wahrscheinlich. — Während nun im ausgesprochenen, voll entwickelten Coma bei Kindern eine Verminderung der Säureproduction, eine Rückkehr der Oxydationskraft noch hier und da eintritt, scheint das beim Erwachsenen nicht mehr stattzufinden. Selbst Dosen von 200 g

1) Die Aceton- und Oxybuttersäureausscheidung stieg durch die intravenöse Zufuhr von 20 g $NaHCO_3$ auf das Dreifache.

2) Mit den obigen 4 Fällen nicht identisch.



$NaHCO_3$ lassen im Stich, der Urin bleibt sauer, und das Natron reicht nicht aus, die Säuerung des Körpers zu hindern.[1] Die Fortdauer der Säureproduction zeigt unter anderen auch der unter II dieser Arbeit berichtete Fall von Coma (s. S. 403). Und mit dieser uneinschränkbaren Fortdauer der Production würden auch solche Fälle zu erklären sein, wie ein jüngst zu meiner Kenntniss gekommener: in diesem erhielt ein Patient mit Coma dyspnoicum 3 Tage lang je 200 g $NaHCO_3$; am 4. trat trotz alledem der Tod ein.

Die Consequenz dieser Anschauung führt dazu, wie es Lépine that, möglichst früh Natron zu geben. Hoffentlich wird man damit bessere Resultate erzielen als bisher, doch wird deren Verwerthung zu Gunsten der Theorie von der Säureintoxication minder schwer ins Gewicht fallen als die Heilungsfälle bei voll entwickeltem Coma.

Die Natrontherapie ist leider nur eine symptomatische: sie neutralisirt die gebildete Säure; eine ätiologische sollte die Bildung der Säure selbst verhüten oder deren Menge durch Ermöglichung der Verbrennung herabsetzen. Da auch beim schweren Diabetes, trotzdem in ihm anscheinend keine(?) Kohlehydrate umgesetzt werden, die Acidosis mit der Anwesenheit jener Stoffe in der Nahrung abnimmt, hat man seit langem bei drohendem Coma eine strenge Diät zurückgeschraubt, und im Coma selbst, sofern noch Zeit blieb, reichlich Zucker gegeben: so Naunyn neben der Lactose der Milch Fructose; ähnlich Rosenfeld u. a. m.

Da aber ihre Verbrennung, die ja beim Gesunden die Acidosis sicher aufhebt, beim Diabetes ganz oder doch fast ganz[2] ausgeschlossen ist, könnte man versuchen, an ihrer Stelle oder aber mit ihnen zusammen ihre Abbauproducte zu reichen. Die Milchsäure, von Schulzen für den Diabetes überhaupt empfohlen, kommt wohl für das Coma nicht sehr in Betracht. Zu denken wäre an Oxydationsproducte des Traubenzuckers: Die Glykuronsäure ist leider in genügenden Mengen nicht erhältlich; wohl aber die Glukonsäure und die Zuckersäure. Schwarz[3] hat vor Kurzem ihre Unschädlichkeit und ihre aceton- und säurevermindernde Wirkung beim Gesunden und beim Diabetiker festgestellt. Ob diese Wirkung auch noch in den allerschwersten Fällen von Diabetes und im Coma zu

---

1) cf. Fall II meiner vorigen Arbeit.

2) Die Thatsache, dass bei reichlicher Kohlehydratnahrung die diabetische Acidosis erheblich abnimmt (und umgekehrt), zwingt anscheinend doch zu der Annahme, dass auch im schweren Diabetes bei reichlicher Zufuhr ein Theil der Kohlehydrate normale Verwendung findet.

3) Schwarz, Ueber Acetonausscheidung. Verhandl. des 18. Congr. f. innere Medicin. Wiesbaden 1900.

Stande kommt, ist freilich noch ungewiss. Versuche nach dieser Richtung, speciell aber im Coma, erscheinen dringend angezeigt!

Die von der Naunyn'schen Schule verfochtene Auffassung des Coma diabeticum als einer Säureintoxication hat in letzter Zeit etwas mehr Anerkennung gefunden als früher, immerhin wird sie aber nur von einer kleinen Zahl Autoren als zu Recht bestehend anerkannt. Während für andere Theorien nur ein geringes Beweismaterial herangezogen werden kann, ist die Stadelmann'sche Lehre durch ein quantitativ ausgedehntes und qualitativ vertieftes Thatsachenmaterial in einer Weise gestützt, wie wohl wenig andere Lehren in dem Gebiete des Stoffwechsels, speciell die anderen Theorien des Coma diabeticum. Die Reichhaltigkeit der Beweisführung auf der einen, die Geringfügigkeit auf der anderen Seite entscheidet freilich nicht ohne Weiteres zu Gunsten der ersteren. Eine äusserst vielseitig und anscheinend gut gestützte Lehre kann falsch sein, und eine Theorie richtig, obgleich sie zur Zeit noch nicht exact bewiesen werden kann.

Wie aber auch das „Urtheil" der Autoren in den nächsten Jahren über die Theorie der „Säurevergiftung" lauten mag — ein wenig spielt das „Gefühl" auch bei der „Beurtheilung" mit — ob ablehnend oder zustimmend, eins darf jedenfalls gefordert werden: dass bei der Erörterung des Coma dyspnoicum einerseits, der Herkunft des „Acetons" andererseits (cf. das nächste Kapitel) das vorliegende Thatsachenmaterial vor allem der enorme Umfang der Oxybuttersäurebildung in vollem Umfange, mehr wie bisher, berücksichtigt werde.

VI. Ueber die Herkunft der β-Oxybuttersäure.

Gegenüber der früher ziemlich allgemein herrschenden Annahme, das Eiweiss sei die Muttersubstanz der Oxybuttersäure und ihrer Derivate, lehnen fast alle Autoren, die in der jüngsten Zeit der Frage experimentell oder kritisch nähergetreten sind, diese Entstehung ab und leiten die genannten Körper aus anderen Quellen her. Ich nenne vor allen Geelmuyden, Magnus-Levy, Schwarz und Waldvogel.

Einzig und allein Sternberg[1]) verficht die alte Vorstellung; er sucht sie durch die, aus theoretischen Deductionen und experimentellen Versuchen hervorgegangene Behauptung zu vertiefen, die unmittelbare Vorstufe der Oxybuttersäure sei eine und zwar die

1) W. Sternberg, Chemisches und Experimentelles zur Lehre vom Coma diabeticum. Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. XXXVIII. S. 65.



β-Amidobuttersäure und jene somit ein Derivat des Eiweisses. Diese sei zugleich das lang gesuchte „Toxin“, das das Coma bedingt.

Der Autor stützt seine Annahme auf folgende Darlegungen:

1. Im Körper entstehen Amidosäuren mit 1, 2, 3, 5 und 6 Kohlenstoffatomen (die Carbaminsäure als Vorstufe des Harnstoffs, Glykokoll, Tyrosin [in dem das Alanin enthalten ist], das Ornithin [eine Diamidovaleriansäure] und das Leucin). Ihnen entsprächen in der 1. und 3. Reihe als Oxysäuren die Kohlensäure und Milchsäure. In der 4. Reihe nun bestebt nach dem Autor scheinbar eine „Lücke“, die von der Asparaginsäure, einer Amidodicarbonsäure, nicht genügend ausgefüllt sei. In diese Lücke setzt Sternberg die angeblich von der physiologischen und pathologischen Chemie noch nicht erwähnte Amidobuttersäure ein. Diese Amidobuttersäure könne durch NH_3-Abspaltung und H_2O-Aufnahme zu Oxybuttersäure werden.
2. Die „das Respirationscentrum erregende Amidgruppe und die narkotisirende Carboxylgruppe“ seien in der β-Amidobuttersäure, nicht aber in der α und γ-Säure räumlich so weit entfernt, um ihre „physiologischen Einzelwirkungen zur Entfaltung bringen zu können“. Die Constitution jener Säure zeige schon, dass sie „einen dem Coma ähnlichen Symptomencomplex hervorrufen muss“.
3. Thatsächlich bewirke im Thierversuch die β-Amidobuttersäure allein, im Gegensatz zu der ungiftigen α- und γ-Säure, „ein dem Coma ausserordentlich ähnliches Symptomenbild: Anfangs 1. ein Excitationsstadium, später 2. ein comatöses Stadium, combinirt mit 3. der eigentlichen Dyspnoe“. Der Harn der Versuchsthiere gab zweimal Gerhardt'sche Reaction, Aceton konnte nicht nachgewiesen werden.

Zunächst ist die Möglichkeit, dass im Organismus aus verfütterter β-Amidobuttersäure β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure entsteht, zuzugeben; im Uebrigen aber ist gegen die Auffassung Sternberg's Folgendes geltend zu machen:

ad 3. Das experimentell erzeugte Coma ähnelt, wie eine genaue Durchsicht der Protokolle zeigt, durchaus nicht dem Coma diabeticum. Das ist auch, als Grube[1]) auf dem Wiesbadener Congress 1900 die von ihm nachgeprüften Experimente Sternberg's

1) Grube, Ueber ein dem Coma diabeticum analoges, künstlich hervorgerufenes Coma. Verhandl. des Congr. f. innere Medicin Bd. XVIII. 1900. S. 199. Vgl. die Discussion.

vortrug, sofort von Biedl und Löwit betont worden; man bekommt nach beiden Autoren bei verschiedenartig vergifteten Thieren ähnliche dyspnoische Zustände, wie bei dieser Säure.

ad 1. Die Parallelisirung der „die Lücke im System ausfüllenden" β-Amidobuttersäure mit den anderen im Organismus entstehenden Amidosäuren ist irrig und nicht stichhaltig: alle bisher bekannten Monamidosäuren sind α-Amidosäuren; eine β-Amidosäure ist im Organismus noch nicht aufgefunden. Uebrigens ist von Schützenberger eine Amidobuttersäure unter den Spaltungsproducten des Eiweisses beschrieben worden, über die freilich nichts Genaueres bekannt ist.

Als gegen die Theorie Sternberg's ausschlaggebend aber sehe ich Folgendes an:

Die Menge der ausgeschiedenen Oxybuttersäure, wie ich sie in meiner früheren, von Sternberg bereits citirten Arbeit gefunden habe, ist viel zu gross, als dass sie vorher in ihrer Gesammtheit als Amidobuttersäure hätte vorhanden sein können. Ich hatte damals an 3 Tagen im Urin gefunden 324 g Oxybuttersäure + Acetessigsäure bei einem Umsatz von 271 g Eiweiss. Erstere Zahl reducirt sich freilich (in Folge Anwendung des neueren Factors für die optische Drehung) auf 293 g. Da bei einem Zerfall von Amidobuttersäure[1]) auf 104 g Oxybuttersäure 14 g N (in Form von 17 g Ammoniak) entstehen müssen (auf 100 g der ersteren 13,4 g des letzteren), so würden jene 293 g Oxysäure in der Amidobuttersäure mit $2{,}93 \times 13{,}4 =$ **39,4** g N verbunden gewesen sein; in 271 g Eiweiss aber sind nur 43,4 g N enthalten. Es hätte also sämmtlicher N des Eiweisses von vornherein in der Amidobuttersäure vorhanden sein müssen, oder aber es hätte aus fast allen Molecülen von Leucin, Tyrosin, der Glutaminsäure, den Diamidosäuren(!) u. s. w. durch Abspaltung von CH_2-Gruppen u. s. w. Amidobuttersäure entstehen müssen. Das ist selbstverständlich unmöglich, und damit ist den Anschauungen Sternberg's der Boden entzogen.[2])

---

1) Amidobuttersäure $= CH_3-CH\text{-}NH_2-CH_2-COOH = C_4H_9NO_2$

Oxybuttersäure $= CH_3-CH\text{-}OH-CH_2-COOH = C_4H_8O_3$

$$C_4H_9NO_2 + H_2O = C_4H_8O_3 + NH_3$$

Mol.-Gew. 103 + 18 = 104 + 17.

Aus 1 g Molecül Amidobuttersäure entsteht 1 g Molecül Oxybuttersäure = 104 g + 14 g N (= 17 g NH_3).

2) Ich glaube, der Mühe überhoben zu sein, eine Reihe irriger Angaben in Sternberg's Arbeit im Einzelnen zu widerlegen, so z. B. die, dass ein gesteigerter Eiweisszerfall in allen Fällen im Coma statthabe u. s. w.



Die in dieser Arbeit niedergelegten Zahlen liefern weiteres Material für diese Beweisführung, wie auch für den früher gelieferten Nachweis, dass die Quelle der Oxybuttersäure u. s. w. überhaupt nicht im Eiweiss zu suchen sei. Erreichen die Zahlen diesmal auch nicht die enorme Höhe, wie in der früheren Arbeit, so haben sie andererseits den Vorzug, aus einer längeren Periode gewonnen zu sein. Gegen die seiner Zeit durchgeführte Berechnung aus den drei exceptionellen Comatagen konnte man noch den (allerdings wohl nicht zutreffenden) Einwand erheben, das Material der ausgeschiedenen Oxybuttersäure sei eben vor dem Coma retinirt gewesen und hätte zum grössten Theil aus früher zersetztem Eiweiss gestammt. Diesmal führe ich die Rechnung durch für eine 9 und eine 7tägige Reihe. Namentlich gegen die zweite, der eine 30tägige Ausscheidung gleich grosser Säuremengen vorangegangen war (cf. S. 409), kann man den Einwand, es hätte sich um eine Retention von Säure gehandelt, nicht erheben.

Die eine Periode umfasst die 9 Tage vom 19.—27. II., die andere 7 Tage, vom 20.—26. III. (incl.). In jener fanden sich im Urin 544 g (Oxybutter- + Acetessig-) Säure und 150,1 g N, im Stuhl 10,2 g N = 160,3 g N in toto; in dieser: 374,5 g Säure und 108,3 + 16,6 = 124,9 g N. Auf den Tag entfielen

I. 60,5 g Säure (mit 8,1 g N[1]) und 28,0 g C[1])) und 117 g „Eiweiss“ mit 58,2 g C und 17,8 g N.

II. 53,5 g Säure (mit 7,2 g N[1]) und 24,7 g C[1]) und 117 g „Eiweiss“ mit 58,2 g C und 17,8 g N.

Dass fast die Hälfte des Eiweissstickstoffes als Amidobuttersäure präformirt vorhanden sein sollte, dass aus dem Kohlenstoff, der zum weitaus grössten Theil in vorgebildeten Ketten von 5 und 6 Atomen (Glutaminsäure, Leucin, Benzolring, Diamidosäuren, der Kohlehydratcomplex) enthalten ist, 45—50 Proc. in einer viergliedrigen Kette ausgeschieden werden sollten[2]), ist nach unseren heutigen Kennt-

1) „Mit 8,1 g N“ bedeutet, wie oben, dass in der entsprechenden Amidobuttersäure so viel N vorhanden wäre; der Procentgehalt der Oxybuttersäure an C beträgt 46,2, der für das Eiweiss ist zu 53 Proc. gesetzt.

2) Diese ganze Rechnung ist noch viel zu ungünstig, da einerseits die als Aceton in der Lunge abdunstende Acetessigsäure und etwa im Körper verbrannte in der Rechnung vernachlässigt ist, andererseits ein Theil des Eiweisskohlenstoffs im Harn als Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Oxyprotsäure u.s w. erscheint, also von den 53 Proc. abzuziehen ist. Ganz abgesehen davon, dass ein noch viel grösserer Antheil jenes Kohlenstoffs als Zucker im Urin erschienen ist. — Auch ist es fraglich, ob der im Koth gefundene N auf im Körper umgesetztes Eiweiss bezogen werden muss; höchstwahrscheinlich dürfte es bei obiger Rechnung zu Unrecht eingesetzt sein.



nissen über den Bau des Eiweissmolecüles wie über dessen Abbau im Körper eine Unmöglichkeit. Ich begnüge mich, auf die früheren detaillirten Ausführungen (l. c. S. 221 ff.) einfach hinzuweisen und mich dahin zu resumiren, dass auch diese Arbeit die Unmöglichkeit der alleinigen und directen Entstehung der Oxybuttersäure u. s. w. aus Eiweiss durch **Abbau** u. s. w. darthut. — Dass bei einer etwaigen **Synthese** der Säure aus Körpern mit 2 und 3 C-Atomen (s. d. folgenden Seiten) ein **Theil** des dazu nöthigen Materials vom Eiweiss geliefert werden könnte, soll natürlich nicht bestritten werden. Eine derartige Beziehung aber stellt etwas ganz anderes dar, als man bisher unter der landläufigen Bezeichnung der „Entstehung von Aceton u. s. w. aus Eiweiss" verstanden hat.

Nach der Ausschaltung (der Kohlehydrate und) des Eiweisses als Muttersubstanz der Oxybuttersäure bleiben nur zwei Möglichkeiten offen: die Entstehung aus Fett (durch Abbau) oder durch eine Synthese aus Körpern mit 2(3) Kohlenstoffatomen. Beide Wege habe ich in der früheren Arbeit einer Besprechung unterzogen.[1]) Dass das bei einer etwaigen Synthese nothwendige Material an niederen Kohlenstoffketten nicht, jedenfalls nicht ausschliesslich, aus dem Eiweiss stammen könne, war nach den dort vorausgegangenen Darlegungen so selbstverständlich, dass ich das ausdrücklich auszusprechen keine Veranlassung hatte. Das Material könnte wohl vom Fett allein oder vom Fett und Eiweiss gemeinschaftlich, jedoch nach den Zahlen der vorigen Arbeit sicher nicht vom Eiweiss allein geliefert werden.

Neuerdings hat Schwarz[2]) den Einfluss der Fettfütterung auf die Acetonausscheidung zum ersten Male beim diabetischen

1) Ich habe, veranlasst durch die Erörterung Geelmuyden's (auf S. 432 der Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXIII), die ich nach der Niederschrift meiner ersten Arbeit las, gemeint, dass Geelmuyden in diesen Worten die Möglichkeit einer Synthese habe andeuten wollen, und daher die erste Erwähnung dieses Weges Geelmuyden zugeschrieben, in der Absicht natürlich, nicht eine „Priorität" für mich geltend zu machen, die ein anderer vielleicht für sich zu reclamiren Anspruch gehabt hätte. Geelmuyden theilt in seiner neuesten Arbeit mit, dass dies auf einem Missverständniss beruhe. Er habe „nie ernstlich an diese Möglichkeit gedacht und halte sie nicht für besonders wahrscheinlich". Diese irrthümliche Ueberweisung einer „Priorität" an einen anderen wird man mir kaum verübeln; sie dürfte jedenfalls seltener sein, als die mit Recht oder Unrecht erhobenen „Prioritätsansprüche" zu eigenen Gunsten.

2) Schwarz, Ueber Acetonausscheidung l. c.



Menschen einer systematischen Untersuchung unterzogen. Er sah bei Zulage grosser Buttermengen zu gemischter Eiweisskohlehydratdiät oder reiner Eiweisskost das Aceton im Urin wesentlich zunehmen; das gleiche war der Fall bei Zugabe der gesammten Fettsäuren aus der Butter, wie bei der getrennten Darreichung 1. der nicht flüchtigen Säuren (Palmitin — Stearin — Oelsäure) und 2. der flüchtigen Buttersäure (in Form der Natronsalze). — Ueber die Wirkung der ersteren konnte ein abschliessendes Urtheil noch nicht gewonnen werden, sie schienen aber weniger wirksam zu sein, als die Buttersäure.

Das in den Butterversuchen vermehrt ausgeschiedene Aceton konnte Schwarz in seinen Versuchen als aus der in der Butter enthaltenen Buttersäure entstanden erklären; ihre Menge reichte dazu aus. — „Eine andere ungezwungene Deutung als die der directen Entstehung des grossen Plus von Aceton aus dem aufgenommenen Fett, speciell der Butter, lassen die Befunde wohl kaum zu." So neigt der Verfasser zu der Anschauung, dass das Aceton und die Oxybuttersäure wahrscheinlich aus der Buttersäure entstünde und zwar, wie er in der theoretischen Erörterung zeigt, durch einen einfachen Oxydationsvorgang in der β-Stellung.

Gegen die Deutung von Schwarz, der die Summe der Acetonzunahmen aus allen seinen Versuchen der Summe der in ihnen erfolgten Buttersäurezufuhr gegenübergestellt, lassen sich aber schon bei Durchsicht der einzelnen Experimente des Verfassers Einwände erheben: Schwierigkeiten macht z. B. jener Fall Schwarz' (S. 491 Versuch b), in dem eine Zulage von 60 g Butter (mit 2,1 g Buttersäure) eine Mehrausscheidung von 3 g Aceton (= 5,3 g Oxybuttersäure) und ausserdem Auftreten von Oxybuttersäure bewirkte; auch bleibt unerklärt, ob die schon vorher (bei reiner Eiweissdiät) ausgeschiedenen 4,4 g Aceton (= 8 g Oxysäure) aus niederen Fettsäuren des Körpers oder aus einer anderen Quelle stammen. — Die klinischen Erfahrungen über den enormen Umfang der Oxybuttersäurebildung im schweren Diabetes, gegen welche die von den verschiedenen Autoren zu Unrecht ausschliesslich studirte Acetonausscheidung doch in den Hintergrund tritt, aber zeigen schlagend die Unmöglichkeit der Entstehung dieser Körper aus präformirt zugeführten niederen Fettsäuren.

Das Material zu den täglich ausgeschiedenen 53, resp. 60 g Säuren in meinem Fall kann nicht von präformirten niederen Fettsäuren allein geliefert werden, sondern die Hauptmenge muss von den höheren Fettsäuren mit 16—18 C-Atomen dargeboten werden.



Das ist bei den Zahlengrössen, um die es sich bei uns handelt, vollkommen sicher.

Auch Geelmuyden, der zuerst die Möglichkeit der Acetonherkunft aus den flüchtigen Fettsäuren der Butter ins Auge gefasst hat, giebt zu [1]), dass diese nicht als Quelle der mächtigen „diabetischen Acetonurie" (i. e. in Geelmuyden's Sinne aller drei „Acetonkörper") ausreichen.

Die Anschauung, dass die Oxybuttersäure aus der Buttersäure hervorginge, könnte freilich zu Recht bestehen, wenn man als ihre Quelle nicht die präformirt zugeführte Buttersäure allein annimmt, sondern diese Säure im Körper (aus den höheren Fettsäuren) in genügendem Umfange entstehen lässt.

Ob nun die Bildung der Oxybuttersäure durch (oxydativen) Abbau der höheren Fettsäuren statthat, der bei der Kette von 4 C-Atomen Halt macht, oder ob der Abbau fortschreitet zu (drei- und) zweigliedrigen Ketten, aus denen synthetisch dann die Oxybuttersäure aufgebaut wird, das zu entscheiden, ist meines Erachtens heute nicht möglich. —

Wie auch die Entscheidung dieser Alternative einmal ausfallen wird, so ergiebt doch (für beide Möglichkeiten) die weitere Betrachtung unserer Zahlen noch Anlass zu einigen interessanten Erörterungen:

Ueber die Frage nämlich, wie im Organismus der Abbau hochgliedriger Kohlenstoffketten zu Stande kommt, ob durch immer erneute Oxydation an einem Ende, dergestalt, dass aus einem Molecül bei successiver Abspaltung von CO_2 immer nur ein Molecül von nächstniedrigerem C-Gehalte entsteht, oder aber ob eine „Zerreissung" der Kohlenstoffkette statthat, so dass bei dem Abbau 2 und mehrere Ketten mit je 2 oder mehr als 2 C-Atomen sich bilden. — Eine solche „Zerreissung" ist ja sichergestellt für sauerstoffreiche Körper: der Traubenzucker kann (zum mindesten bei niederen Organismen) unter HO-Verschiebung sich theilen in 2 Molecüle Milchsäure oder 2 Molecüle Alkohol und 2 Molecüle Kohlensäure. Ob diese Möglichkeit auch für sauerstoffarme Ketten, wie die Stearinsäure u. s. w., vorliegt, ist fast völlig unbekannt: auch bei der im Pflanzenreich eine so grosse Rolle spielenden Entstehung des Zuckers aus Fett lässt sich ja z. Z. auch noch nicht sagen, ob aus einem Molecül Stearin-

1) Geelmuyden, Untersuchungen über Acetonkörper. Skandin. Archiv für Physiologie. 1900. S. 27.



säure mit 18 C-Atomen ein oder aber mehrere Zuckermoleclüle mit je 6 C-Atomen entstehen.[1])

Für die hier vorliegende Erörterung über die Bildung der Oxybuttersäure aus höheren Fettsäuren würde die Frage also lauten: „Entsteht aus einem Molecül Stearinsäure u. s. w. nur ein oder mehrere Molecüle der viergliedrigen Kohlenstoffkette i. e. der Oxybuttersäure?"

Das Maximum der Oxybuttersäuremenge, die im Organismus des Kindes aus höheren Fettsäuren entstehen konnte, lässt sich nun leicht berechnen, wenn wir zunächst von der Annahme ausgehen, dass die erstere sich nur durch Abbau (nicht durch Synthese) und ohne „Spaltung" der langen Kohlenstoffketten bildet. Aus einem Molecül Fett (= 860 Molec.-Gewicht bei je einem Molecül Stearin-, Palmitin- und Oleinsäure) konnten darnach drei Molecüle Oxybuttersäure (= 3 × 104 = 312 g) entstehen; aus 100 g „Fett" also 312 : 8,6 = 36,3 g.[2])

Bei dem Kinde nun wurden, wie eine Durchrechnung der aufgenommenen Nahrung (bei der Körpergleichgewicht erzielt war) und auch anderweitige Rechnung zeigte, kaum mehr als 140—150 g Fett im Körper umgesetzt; daraus konnten nach obiger Rechnung 51—55 g Oxybuttersäure entstehen. Wir finden in unseren zwei Reihen im Urin allein eine tägliche Ausscheidung von 54—60 g der Säure. Zu

1) Anmerkung: Auch aus einer mir zugänglichen Tabelle von Detmer*) (Ueber den Gehalt reifer Hanfsamen und im Dunkeln erzogener Keimpflanzen) kann eine „Spaltung" der Kohlenstoffkette in dem Sinne, dass aus einem Molecü Fettsäure mehr wie ein Molecül Traubenzucker (in Form von Stärke) wird, nicht bewiesen werden. Unter jenen Bedingungen (Abwesenheit von Licht) wird ja kein Kohlehydrat synthetisch aus Kohlensäure gebildet; das entstandene muss auf Kosten verschwundener Substanzen gebildet sein. Bei einer Gesammtabnahme von 3,1 Proc. der Trockensubstanz fand eine Neubildung von 8,6 Proc Stärke und 4,85 Proc „unbestimmter Stoffe" statt; verschwunden waren 1,07 Proc. Proteinstoffe und 15,6 Proc. „Fette". — 8,6 Proc. Stärke sind gleich 9,55 Proc. Traubenzucker. — Da aus einem Molecül „Fett" (= 860) 3 Molecüle Traubenzucker = 3 × 180 = 540, somit 540 : 860 = 63 Proc. Traubenzucker entstehen können (nämlich wenn jedes Molecül Fettsäure nur ein Molecül Traubenzucker liefert), können sehr wohl jene 9,5 g Traubenzucker aus 15,6 g Fett, ohne „Zerreissung der Kohlenstoffkette" gebildet worden sein.

Also auch für das Pflanzenreich scheint der Beweis, dass hochgliedrige, gerade Kohlenstoffketten, unter Zerreissung von Kohlenstoffbindungen, sich in mehrere kürzere spalten, bis jetzt noch nicht erbracht zu sein.

2) Die Berechnung lässt sich ebenso für die Fettsäuren durchführen. Das Moleculargewicht der drei Fettsäuren ist im Mittel 274; aus 274 g derselben entsteht 1 Moleculargrammgewicht der Oxybuttersäure = 104, also $\frac{104}{274}$ = 38 Proc.; 140 — 150 g (cf. die nächste Seite) Fett sind gleich 133 resp. 143 g Fettsäuren, die 51 resp. 55 g Oxybuttersäure liefern können.

*) Bei Pfeffer, Pflanzenphysiologie Bd. I. 2. Aufl. S. 471.

ihrer Bildung wären nach obiger Rechnung 150 resp. 165 g Fett nöthig. Sollte das Kind thatsächlich, was mir unwahrscheinlich ist, so viel Fett umgesetzt haben, so könnte allerdings die Oxybuttersäure aus den hohen Fettsäuren durch einfachen Abbau ohne „Zerreissung" der Kohlenstoffkette entstanden sein. Dann müsste aber jedes einzelne Molecül der Stearinsäure u. s. w. in unserem Fall ein Molecül Oxybuttersäure geliefert haben; kein einziges Molecül der ersteren würde dabei eine vollständige Verbrennung aller Kohlenstoffatome erfahren haben. Das wäre immerhin so auffallend, dass man meines Erachtens die Möglichkeit der Spaltung der langgliedrigen Kohlenstoffketten für diesen speciellen Fall (und somit überhaupt principiell) in ernstliche Erwägung ziehen muss, und das um so mehr, als der von mir zu Gunsten der ersteren Annahme angesetzte Fettumsatz thatsächlich wohl nicht erreicht worden ist.[1])

Eine „Spaltung" der Kohlenstoffketten nun würde vollends sicher sein, wenn die Oxybuttersäure nicht durch Abbau, sondern durch Synthese entstünde. Ein Molecül der ersteren erforderte dann ja 2 Molecüle zweigliedriger Ketten, und diese müssten ihrerseits ja, wie die Weiterführung obiger Rechnung zeigt, aus einem einzigen Molecül Stearinsäure u. s. w. hervorgegangen sein.[2])

Die quantitative Durchrechnung der enormen, im Experiment nicht erreichbaren Ausscheidung der Oxybuttersäure im menschlichen Diabetes hat ihre Berechtigung dadurch erwiesen, dass sie einerseits gewisse Möglichkeiten der Entstehung der „Acetonkörper" ausschliesst, somit auf andere Quellen als die früher angenommenen hinweist; und weiterhin führt jene Berechnung auf anderweitig nicht oder nur schwer zugängigen Wegen zu gewissen Betrachtungen von allgemein chemisch-physiologischem Interesse.

Im Uebrigen aber erscheint die Frage nach der Bildung der „Acetonkörper", wie Geelmuyden mit Recht sagt, noch „ebenso dunkel, wie die Frage nach der Wechselwirkung zwischen ihnen und den Kohlehydraten".

Zur Lösung dieser Fragen können erst weitere Experimentaluntersuchungen führen.

---

1) Bei dem Kinde kämen (unter Anrechnung der Energieverluste durch Ausscheidung von Oxybuttersäure und Zucker im Urin, sowie der Verluste im Koth) bei dem angenommenen „Fettumsatz" von 150 g ca. 1400 Calorien, bei 165 g Fettumsatz 1550 Calorien zur Production, also pro Kilo 60—65 Calorien. Soweit die Durchsicht der, freilich nicht analysirten, Nahrungsaufnahme ergiebt, hat aber das Kind durch lange Wochen mit einer erheblich kleineren Fettzufuhr (circa 120—130 g) Stickstoff- und Körpergleichgewicht bewahrt, also auch kein Fett vom Körper hergegeben, hat also wahrscheinlich nur 120—130 g „Fett" täglich umgesetzt.

2) Ausser wenn man etwa die unwahrscheinliche Annahme macht, dass die zur „Synthese" herangezogenen Ketten mit 2 Kohlenstoffatomen ihrerseits wieder sich aus Körpern mit nur einem C-Atom bilden können.

XXII.

Zur Kenntniss der Darstellung und Zusammensetzung der Digitalisglykoside.

Von

Dr. M. Cloetta.
Docent für Pharmakologie in Zürich.

Bei meinen früheren Untersuchungen [1]) hatte ich aus den Digitalisblättern eine Substanz dargestellt, welche ich als übereinstimmend mit dem Schmiedeberg'schen [2]) Digitonin betrachtete und darauf gestützt gegenüber Kiliani [3]) die Ansicht vertreten, dass das Digitonin auch in den Blättern sich finde. Im Verlauf weiterer Untersuchungen schien es mir aber doch, als ob die Verhältnisse nicht so liegen wie bisher angenommen wurde; insbesondere war ich im Zweifel, ob thatsächlich, wie Kiliani annimmt, nur 3 Glykoside im Ganzen vorkommen, von denen sich nur zwei in den Samen finden sollten. Aus diesem Grunde habe ich nachstehende Untersuchung durchgeführt, wobei ich namentlich auf das gegenseitige Verhalten von Samen und Blättern Rücksicht nahm.

Als Ausgangsmaterial diente mir das Digitalinum germanicum Merk, das Digitalein Merk und sorgfältig ausgewähltes Blättermaterial. Der Uebersichtlichkeit halber habe ich im Folgenden die Reihenfolge in der Weise festgestellt, wie sie der chemischen Analyse und dem Gange in der Auftheilung des Materials entspricht.

Krystallisirtes Digitonin.

Schmiedeberg [4]) hatte zuerst eine amorphe Substanz dargestellt, die er als Digitonin bezeichnete, während Kiliani [5]) einen

1) Cloetta, Archiv f. experiment. Pathol. u. Phamakol. Bd. XLI. S. 375.

2) Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. III. S. 16.

3) Kiliani, Archiv f. Pharmacie 1895. S. 307.

4) Schmiedeberg, l. c.

5) Kiliani, Ber. der chem. Ges. Bd. XXIV. S. 339; Archiv für Pharmacie 1893. S. 460.



krystallisirten Körper erhielt, den er jedoch als nahezu übereinstimmend mit dem Schmiedeberg'schen betrachtete und deshalb ebenfalls als Digitonin bezeichnete. Die beiden Körper liefern nach den Angaben ihrer Darsteller dieselbe Reaction, d. h. eine Roth-, resp. Violettfärbung beim Erwärmen mit wenig verdünnter Schwefelsäure oder concentrirter Salzsäure. Diese Reaction, welche als charakteristisch für Digitonin angesehen wurde (vergl. auch Keller[1]), erhielt ich ebenfalls bei meiner aus den Blättern dargestellten Substanz und habe dieselbe deshalb mit aus diesem Grunde als Digitonin angesprochen. Ich muss nun aber doch betonen, dass ich allmählich den Eindruck gewann, es seien das Schmiedeberg'sche und das Kiliani'sche Digitonin zwei verschiedene Körper. Zu dieser Annahme wurde ich durch die Beobachtung geführt, dass die besprochene Roth-Violettfärbung sehr verschieden intensiv bei verschiedenen Digitoninpräparaten auftrat. Es ergab sich daraus die Fragestellung: Ist das Digitonin von Schmiedeberg und Kiliani derselbe Körper oder handelt es sich um zwei verschiedene, deutlich charakterisirte Substanzen; ist in diesem letzteren Falle die Farbenreaction für beide charakteristisch, oder kommt sie nur dem Einen derselben zu?

Zur Entscheidung dieser Frage versuchte ich zunächst einmal das von Kiliani angegebene krystallisirte Digitonin in möglichst reiner Form darzustellen und die übrigen Digitalisbestandtheile womöglich ganz von diesem Körper zu befreien. Es wurde hierzu auf folgende Weise verfahren: Eine Portion Digitalinum germanicum wird in ca. 12 Theilen 90 procent. Alkohols gelöst, filtrirt und mit demselben Volumen Aether versetzt. Es scheidet sich ein klebriger, fest am Glas haftender Niederschlag ab, von dem nach 12 Stunden die völlig klare Lösung abgegossen werden kann. Der Niederschlag wird unter Erwärmen wieder in 90 procent. Alkohol gelöst und wieder mit Aether versetzt, wobei sich ein flockiger Niederschlag bildet, der nach dem Absitzen auf dem Filter gesammelt wird; die alkoholisch-ätherischen Lösungen werden zu späterer Bearbeitung aufgehoben. Der Niederschlag wird zwischen Filtrirpapier tüchtig abgepresst, in Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst und ca. 30 Vol.-Proc. Alkohol zugesetzt; die Flüssigkeit wird hierauf mit Aether überschichtet und kräftig durchgeschüttelt. Die Lösung bleibt zunächst ganz klar, nach kurzem Steden in der Kälte beginnt aber eine so dichte Krystallabscheidung, dass der Kolben damit wie aus-

1) Keller, Ber. der pharmaceut. Gesellschaft. 1895. S. 275.

gegossen erscheint. Schüttelt man nun nochmals kräftig durch, so ballt sich der schneeweise Krystallbrei fester zusammen, trennt sich von der schwach gelbgefärbten Flüssigkeit und legt sich wie eine breite Rahmschicht über dieselbe. Es ist eine ganz charakteristische Eigenschaft dieser Krystalle, auch aus stark gelbgefärbten Lösungen gänzlich weiss auszufallen. Der Kolben wird dann während 2 Tagen auf Eis gestellt, wobei sich noch einige Krystalle am Boden absetzen, und dann wird die ganze Masse abfiltrirt. Die schwach gelbgefärbte Lösung wird auf dem Wasserbade eingeengt, wieder mit Aether überschichtet, durchgeschüttelt und zur Controlle nochmals 48 Stunden auf Eis gestellt. Fällt nach dieser Zeit nichts mehr aus, so darf man annehmen, dass die Lösung kein krystallisirtes Digitonin mehr enthält und auf andere Substanzen untersucht werden kann (Lösung a). Der auf dem Filter gesammelte Krystallbrei trocknet leicht an der Luft, ist also auch in feuchtem Zustande nicht hygroskopisch; er besteht aus langen, sehr dünnen Nadeln. Wird eine Messerspitze voll mit conc. Salzsäure erhitzt, so entsteht eine schwache rothviolette Färbung; bei Anwendung der Keller'schen (l. c.) Reaction entsteht an der Berührungsstelle von Eisessig und Schwefelsäure eine rosa Zone.

Zu weiterer Reinigung werden die getrockneten Krystalle in heissem Wasser gelöst, nach dem Erkalten wieder 30 Vol.-Proc. Alkohol zugesetzt und mit Aether überschichtet. Beim Durchschütteln erstarrt nun die ganze Masse fast augenblicklich zu einem Krystallbrei, der durch kräftiges Schütteln wiederum von seinem Wasser getrennt werden kann. Das vollständig klare Filtrat wird auf dem Wasserbade eingedampft und mit dem geringen Rückstand obige Reaction ausgeführt; es tritt eine sehr deutliche Violettfärbung auf, während die Krystalle nur noch undeutliche Rothfärbung liefern. Damit ist wohl der Beweis erbracht, dass die betreffende Reaction dem auf dem Filter befindlichen krystallisirten Digitonin fälchlicherweise zugeschoben wurde und dass bei den Präparaten von Kiliani diese Reaction offenbar durch Beimengung eines anderen Körpers bedingt war. Die Procedur des Umkrystallisirens wird nun in obiger Weise 3—4 mal wiederholt, bis die abfliessenden Mutterlaugen nach dem Eindampfen keine Farbenreaction mehr geben. Die getrockneten Krystalle werden auf dem Wasserbade in 90 procent. Alkohol gelöst (ca. 1:20) und in gut verschlossener Flasche während 1—2 Wochen in der Kälte zur Krystallisation hingestellt. Es erfolgt eine typische Ausscheidung in Form kleiner Schüppchen, die mikroskopisch prachtvolle Nadelrosetten darstellen.

Diese Substanz, welche als reines krystallisirtes Digitonin zu betrachten ist, hat folgende Eigenschaften: Sie löst sich schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser, ohne dass beim Erkalten nachträglich eine Abscheidung erfolgte. Die wässrige Lösung ist vollkommen klar, und wenn Kiliani stets Opalescenz beobachtete, so ist dies auf Verunreinigung mit Digitalin oder Harzen zurückzuführen, da die Trübung ja auch, wie er selbst angiebt, bei Zusatz von Alkohol verschwand. Die Lösungen schäumen sehr stark; sie werden durch Gerbsäure und Bleiessig + Ammoniak sofort gefällt. Wie in Wasser, so ist die Substanz auch in Alkohol jeder Concentration unter Erwärmen löslich. Wird eine kleine Menge der Krystalle mit conc. HCl im Wasserbade erhitzt, so entsteht eine gelbe Lösung, die sich nach einigen Minuten in olivengrün umwandelt, worauf keine weitere Aenderung, namentlich keine Spur von Rothfärbung mehr eintritt. Bei Anwendung der Keller'schen Reaction entsteht in den ersten 10—15 Minuten überhaupt gar keine Farbenreaction; erst nach längerem Stehen tritt, wie bei den meisten organischen Substanzen, eine gelbe Zone auf; also auch hier fehlt der rothe Ring gänzlich. Da nach dem Vorstehenden Differenzen bestehen gegenüber dem krystallisirten Präparat von Kiliani, erschien es von Interesse zu untersuchen, ob auch die procentische Zusammensetzung der Krystalle Abweichungen erkennen lasse. Ich lasse hier die Zahlen der diesbezüglichen Elementaranalysen folgen; ich habe dieselben mit freundlicher Erlaubniss des Herrn Prof. Eichhorst im chemischen Laboratorium der medicinischen Klinik ausgeführt.

Präparat I. Die Substanz war zuletzt aus 90 procent. Alkohol auskrystallisirt und im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtsconstanz getrocknet worden, was, beiläufig bemerkt, ca. 3 Monate in Anspruch nahm.

1,2861 g Substanz ergaben 0,5658 CO_2 entsprechend 53,93 Proc. C
und 0,1960 H_2O » 7,61 » H.

0,2549 g Substanz ergaben 0,5020 CO_2 entsprechend 53,71 Proc. C
und 0,1741 H_2O » 7,58 » H.

0,3128 g Substanz ergaben 0,6175 CO_2 entsprechend 53,79 Proc. C
und 0,2156 H_2O » 7,65 » H.

Diese Zahlen stimmen am besten zu der Formel: $C_{28}H_{47}O_{14} + H_2O$, welche verlangt: C 53,76 gefunden C 53,81
H 7,52 H 7,61.

Es unterscheidet sich diese Formel von der Kiliani'schen ($C_{27}H_{46}O_{14} + 5H_2O$) durch ein Plus von CH.

Ich versuchte nun zunächst wasserfreie Krystalle darzustellen, um an diesen die Richtigkeit der Formel zu prüfen. Es wurde zu diesem Zweck ein genau auf dieselbe Weise dargestelltes Präparat 4 Tage lang im Vacuum bei 70° gehalten und hierauf analysirt.

Präparat II.

0,2445 g Substanz ergaben	0,4921 CO_2	entsprechend	54,89 Proc. C
und	0,1700 H_2O	„	7,72 „ H.
0,2100 g Substanz ergaben	0,4232 CO_2	entsprechend	54,96 Proc. C
und	0,1442 H_2O	„	7,62 „ H.

Aus der Vergleichung mit der obigen Formel ergiebt sich, dass es auf diese Weise nicht gelang, das Wasser zu entfernen; es entsprechen die Zahlen ungefähr folgenden Verhältnissen: $3(C_{28}H_{47}O_{14}) + H_2O$.

Da durch stärkeres Erhitzen nach Kiliani leicht eine Zersetzung eintritt, so versuchte ich auf folgende Weise das Ziel zu erreichen. Die Krystalle wurden zunächst im Vacuum bei 60° 3 Tage getrocknet, dann durch längeres Erwärmen in möglichst wenig 96 procent. Alkohol gelöst und diese Lösung mit dem doppelten Volumen warmen absoluten Alkohols versetzt. Die nach einigen Tagen ausgeschossenen Krystalle wurden im Vacuum bei 70° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet und zur Analyse verwendet.

Präparat III.

0,4541 g Substanz ergaben	0,9218 CO_2	entsprechend	55,35 Proc. C
und	0,3163 H_2O	„	7,71 „ H.
0,3231 g Substanz ergaben	0,7951 CO_2	entsprechend	55,55 Proc. C
und	0,2535 H_2O	„	7,84 „ H.

Die Formel $C_{28}H_{47}O_{14}$ verlangt	C 55,35	gefunden	55,45
	H 7,74	„	7,77.

Dieses Präparat war vollkommen aschefrei, während die anderen Spuren davon enthielten, wie dies auch Kiliani[1]) beobachtete. Auf den Abbau des krystallisirten Digitonin kann diese kleine Aenderung der Zusammensetzung natürlich keinen Einfluss haben; es blieben also hier die ausführlichen Untersuchungen von Kiliani in ihrem vollen Recht.

Es fragte sich nun, ob dieses Digitonin auch in den Blättern der Digitalispflanze enthalten sei. Meine früheren diesbezüglichen Untersuchungen konnten keine Beweiskraft mehr beanspruchen, weil ich damals auf das Schmiedeberg'sche Digitonin und die dies-

1) Kiliani, Ber. der chem. Ges. Bd. XXIV. S. 3954.

bezüglichen Reactionen abgestellt hatte; die Entscheidung musste also durch eine neue Prüfung herbeigeführt werden.

1 Kilo gepulverter Blätter wurde mit Wasser im Percolator ausgezogen; das ca. 3 Liter betragende Extract wird mit ca. 1/4 Liter Bleiessig versetzt, wobei die Reaction neutral bleibt. Da sich in der abfiltrirten Lösung nur wenig Blei im Ueberschuss findet, wird diese direct mit einer concentrirten Gerbsäurelösung versetzt und kräftig gerührt. Der voluminöse Niederschlag wird auf dem Filter mit kaltem Wasser gewaschen, sodann mit 3 g kohlensaurem Blei gemischt, getrocknet und unter Zusatz von Bleiglätte zu einem feinen Pulver verrieben, und dieses mit 80 procent. Alkohol ausgezogen. Die gelbbraunen Lösungen werden zur Trockne eingedampft, mit 90 Proc. Alkohol unter Erwärmen aufgenommen und nach Zusatz von absolutem Alkohol mit Aether gefällt. Der braune, harzige Niederschlag wird in 30 procent. Alkohol gelöst, mit Aether überschichtet, kräftig durchgeschüttelt und in die Kälte gestellt. Nach ca. 8 Tagen bildete sich über der braungefärbten Lösung eine weissgelbe, rahmartige, dünne Schicht. Mikroskopisch erwies sie sich bestehend aus kleinen spitzen Krystallen, vermengt mit Zellbestandtheilen. Da die Menge dieser Krystalle sehr gering war, wiederholte ich dasselbe Darstellungsverfahren noch viermal mit je 1 Kilo Blätter. Es gelang mir dreimal, die weisse Krystallschicht zu erhalten, zweimal nicht, ohne dass ich einen Grund für das Misslingen anzugeben vermöchte. Bei der versuchten Reinigung schmolz das spärliche Material aber dermassen zusammen, dass an eine Analysirung nicht zu denken war. Dass es sich aber um wirkliche Digitoninkrystalle gehandelt haben muss, geht aus Folgendem hervor: Die Abscheidung erfolgte in der für Digitonin charakteristischen Weise, namentlich auch mit Rücksicht auf die Bildung reiner Krystalle aus stark gefärbten Lösungen; das Product giebt, mit HCl erwärmt, eine schmutzige gelb-grüne Lösung, es ist ein Glykosid; es löst sich in warmem verdünnten Alkohol und scheidet sich auf Zusatz von Aether in langen Nadeln aus. Herr Professor Grubenmann vom eidgenössischen Polytechnikum hatte die Liebenswürdigkeit, eine krystallographische Bestimmung auszuführen. Ich übergab ihm hierzu eine Probe der rohen, ungereinigten Krystallschicht; als Vergleichsobject diente Digitonin aus Samen dargestellt. Herr Professor Grubenmann schrieb mir darüber folgendes: „Das eine Präparat, stammend von Digitalissamen, zeigt unter dem Mikroskope farblose, lange, dünne Nadeln, die abgeplattet sind und bald stumpf, bald in scharfer Spitze endigen. Zwischen gekreuzten Nicols löschen sie gerade aus, zeigen nur

schwache Doppelbrechung und in der Längsrichtung die maximale Elasticität. Wahrscheinlich gehören sie dem rhombischen System an und lassen sich in diesem Fall auffassen als Combination von :(110)·(100)(001).(111). Die Nadeln haben die Neigung, sich zu hübschen strahligen Aggregaten zu vereinigen.

Das andere Präparat, herstammend aus Digitalisblättern, lässt neben vielen fremden, epithelartigen Massen ebenfalls einige strahlige Aggregate kürzerer, scharf spitzer Nadeln unterscheiden, die optisch sich wie die vorigen betragen und auch in derselben Weise sich umgrenzen. Die Krystalle sind bloss kürzer und etwas plumper, eine Modification in der gestaltlichen Entwickelung, die auf veränderte, wahrscheinlich erschwerte Krystallisationsbedingungen zurückgeführt werden könnte.“

Die Menge der gereinigten Krystalle reichte gerade zu einer Schmelzpunktbestimmung; es ergaben sich 224°, Kiliani fand den Schmelzpunkt zwischen 225—235° liegend.

Nach alledem darf man wohl mit Sicherheit annehmen, dass die Blätter der Digitalispflanze auch das krystallisirte Digitonin enthalten; die Menge ist aber jedenfalls eine äusserst geringe.

Amorphes Digitonin (Schmiedeberg).

Da ich im Vorhergehenden gezeigt habe, dass die eigenthümliche Violettfärbung durch conc. HCl dem krystallisirten Digitonin nicht zukommt, diese Färbung aber sowohl von den früheren Autoren als mir wiederholt, bald mehr, bald weniger intensiv und rein beobachtet worden war, so lag die Vermuthung nahe, es sei diese Reaction für einen anderen Körper charakteristisch, und ich machte mich daher auf die Suche nach demselben. Da das Schmiedeberg'sche Digitonin, welches diese Reaction sehr stark giebt, durch Aether gefällt wird, so war damit von vornherein auf die vom krystallisirten Digitonin befreite, wässrige Lösung a hingewiesen. Diese Lösung konnte von anderen Digitalisglykosiden allenfalls kleine Mengen Digitalin enthalten: sie wurde deshalb im Vacuum bei 60° zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 90 procent. Alkohol gelöst und mit Thierkohle behandelt, was aber nicht zu einer völligen Entfärbung führte. Die alkoholische Lösung wird dann mit 3/4 Volumen Aether versetzt, der entstandene Niederschlag getrocknet, nochmals in Alkohol gelöst und mit Aether gefällt. Auf diese Weise wird wohl sicher alles Digitalin entfernt.[1]) Der getrocknete Niederschlag stellt ein weiss-gelbes Pulver dar; es wird unter gelindem

1) Schmiedeberg, l. c. S. 27.

Erwärmen im Verhältniss von ca. 1:10 in einer Mischung gleicher Volumtheile absoluten Alkohols und Chloroform aufgelöst und die Lösung bei Zimmertemperatur mehrere Tage stehen gelassen. Es scheidet sich am Boden eine gelbe schmierige Masse aus, von der die klare, kaum gelbgefärbte Lösung abgegossen werden kann. Dieselbe wird mit Aether versetzt, worauf ein weisser, feinflockiger Niederschlag entsteht, der sich nur langsam absetzt. Zur Prüfung der Einheitlichkeit wird der getrocknete Niederschlag nochmals in dem Alkohol-Chloroformgemisch gelöst und erst wenn sich beim Stehen nichts mehr abscheidet, nochmals mit Aether gefällt. Der so erhaltene weisse, flockige Niederschlag ist äusserst hygroskopisch und färbt sich durch Wasseranziehung sofort gelb, weshalb ein rasches Arbeiten erforderlich ist; er wird zwischen Fliesspapier abgepresst und sofort im Vacuum erst kalt, dann bei erhöhter Temperatur getrocknet. Es resultirt so ein weisses Pulver, das auch getrocknet noch etwas hygroskopisch ist und sich äusserst leicht in Wasser löst. Die wässrigen Lösungen schäumen sehr stark, sie geben mit Gerbsäure, Bleiessig + Ammoniak, Magnesium- und Ammonsulfat weisse Fällungen; durch diese beiden letzten Reactionen unterscheidet sich der Körper sehr prägnant vom krystallisirten Digitonin, welches durch diese Salze nicht gefällt wird. Wird eine kleine Menge des Pulvers mit concentrirter HCl langsam erwärmt, so färbt sich die Lösung erst schwach lila, dann prachtvoll violett, dunkelviolett und schliesslich schwarz-roth; eine wässrige Lösung mit gleichen Theilen concentrirter Schwefelsäure versetzt, giebt eine rubinrothe Färbung. Bei Anwendung der Keller'schen Reaction entsteht sofort eine blassrosa Zone, die nach 2—3 Stunden einer gelb-braunen Platz macht. Die Substanz ist ein Glykosid. Jeder, der die beschriebenen Reactionen und das Verhalten der Substanz bei ihrer Herstellung vergleicht mit den von Schmiedeberg gemachten Angaben, wird sich des Eindrucks nicht erwehren können, dass mein amorphes Digitonin und das von Schmiedeberg dargestellte identisch sind.

Wenn es mir auch nicht gelungen ist, den Körper in krystallinische Form zu bringen, so zweifle ich doch so wenig wie Schmiedeberg daran, dass es sich um ein bestimmtes chemisches Individuum handelt.

Auf die oben angegebene Weise habe ich verschiedene Proben von Digitalinum germanicum, sowie auch von Digitalein Merk verarbeitet, welch letzteres hauptsächlich aus einem Gemenge der beiden Digitonine besteht, und dabei stets denselben amorphen Körper erhalten. Die Mengenverhältnisse, in denen er sich im Digitalinum

germanicum findet, schätze ich auf 15—20 Proc. Man kann die Darstellungsweise auch in der Art modificiren, dass man den vom Digitalinum verum befreiten zweiten Aetherniederschlag in Wasser löst und mit Magnesium- oder Ammonsulfat wieder ausfällt. Der getrocknete Salzniederschlag wird dann mit warmer Alkohol-Chloroformlösung ausgezogen und diese mit Aether versetzt. Mit den gewonnenen Präparaten wurden folgende Analysen ausgeführt.

Präparat I.

0,1990 g Substanz ergaben 0,3957 CO_2 entsprechend 54,23 Proc. C
und 0,1385 H_2O „ 7,73 „ H.

0,1934 g Substanz ergaben 0,3860 CO_2 entsprechend 54,34 Proc. C
und 0,1353 H_2O „ 7,76 „ H.

Präparat II.

0,1851 g Substanz ergaben 0,3677 CO_2 entsprechend 54,18 Proc. C
und 0,1260 H_2O „ 7,55 „ H.

Präparat III.

0,2483 g Substanz ergaben 0,4966 CO_2 entsprechend 54,54 Proc. C
und 0,1761 H_2O „ 7,88 „ H.

0,1644 g Substanz ergaben 0,3277 CO_2 entsprechend 54,30 Proc. C
und 0,1178 H_2O „ 7,94 „ H.

Die gefundenen Zahlen lassen sich durch die Formel $C_{27}H_{46}O_{14}$ ausdrücken.

Verlangt	54,54 C	Gefunden	54,31 C
	7,74 H		7,77 H.

Es ergiebt sich bei der Vergleichung mit den von Schmiedeberg gefundenen Zahlen allerdings eine Differenz. Schmiedeberg fand im Mittel C 53,21 und H 7,60. Ob diese Differenz auf einen verschiedenen Wassergehalt oder andere Momente zurückzuführen sei, kann ich hier nicht entscheiden; auf jeden Fall kann dieser Unterschied die oben angenommene Identität der beiden Körper nicht erschüttern, denn das übrige gemeinsame Verhalten ist zu prägnant. Die Situation wäre demnach folgende: Das krystallinische Digitonin von Kiliani ist wohl nahezu übereinstimmend mit dem meinigen; die Farbenreaction bei jenen Präparaten erklärt sich daraus, dass sie mit amorphem Digitonin verunreinigt gewesen waren. Auf ähnliche Verhältnisse sind wohl auch die Differenzen in der procentualen Zusammensetzung der Präparate zurückzuführen. Neben diesem krystallisirten Digitonin findet sich aber noch ein amorphes, das übereinstimmt mit dem von Schmiedeberg zuerst dargestellten, und diesem kommt die Roth-Violettfärbung als charakteristisch zu,

entsprechend den früheren Angaben Schmiedeberg's. In welchen Beziehungen diese beiden Körper zu einander stehen und wie sie sich bei den Spaltungen verhalten, das muss erst an reinen Präparaten neu geprüft werden. Die Ausführung dieser Untersuchung ist mir aus äusseren Gründen angesichts des kostspieligen Materials unmöglich. Bis zur weiteren Klärung dieser Frage habe ich es deshalb auch für richtig gehalten, keinen neuen Namen einzuführen, sondern die beiden Körper als Digitonin zu bezeichnen.

Enthalten auch die Blätter das amorphe Digitonin? Angesichts der Schwierigkeiten, welche die Darstellung des krystallisirten Digitonin geboten hatte, bin ich nicht mit grossen Hoffnungen an die Lösung der Frage herangetreten; sie wurden auch nicht allzu reichlich erfüllt. Der Gang der Untersuchung war vollkommen analog dem schon beschriebenen: Die braune, vom Digitonin befreite Lösung wurde im Vacuum eingedampft, der Rückstand mit 85 procent. Alkohol aufgenommen und mit absolutem Alkohol versetzt, wobei bereits eine Fällung eintrat. Durch Aether entstand ein massiger, klebriger Niederschlag, der nach dem Trocknen mit Alkohol-Chloroformmischung ausgezogen wurde, wobei aber nur sehr wenig in Lösung ging. Aus dieser Lösung schied sich auf Aetherzusatz ein feinflockiger Niederschlag ab, der äusserst hygroskopisch war und nach dem Trocknen ein gelbliches Pulver bildete. Auch hier war es unmöglich, die für die Analyse nöthigen Mengen reinen Materials zu gewinnen. Die Substanz stimmte überein mit dem aus den Samen gewonnenen amorphen Digitonin: äusserst leicht in Wasser löslich, fällbar durch die Sulfate, durch Gerbsäure, Bleiessig + NH_3; beim Erwärmen mit concentrirter Salzsäure bilden sich dieselben schönen Farbennuancen. Ich halte mich daher zu der Annahme berechtigt, dass auch das amorphe Digitonin in den Blättern sich vorfinde.

Das amorphe Digitonin scheint auch in pharmakologischer Richtung dem krystallisirten Digitonin nahe zu stehen. Es ist local ebenso stark reizend wie jenes und hat ebenfalls keinen typischen Einfluss auf den Herzmuskel. Selbst Dosen von 20 mg vermochten bei Fröschen keinen Herzstillstand herbeizuführen, was ebenfalls von Schmiedeberg hervorgehoben worden war.

Das Digitalin.

Mit dem Vorstehenden sind die wasserlöslichen Bestandtheile bis auf das Digitalein Schmiedeberg's als abgethan zu betrachten. Ich hatte natürlich auch beabsichtigt, diesen Körper in den Bereich der Untersuchung einzubeziehen; es ist mir aber nicht gelungen,

eine einheitliche Substanz darzustellen, die dem Digitalein entsprochen hätte. Hoffentlich ist ein anderer Bearbeiter einmal in der Lage, uns über die Existenz und die Beschaffenheit dieses Körpers die nöthige Aufklärung zu geben.

Wir wenden uns den ätherisch-alkoholischen Lösungen zu, die bei der ersten Fällung des Digitalinum germanicum erhalten wurden; in ihnen finden sich die Hauptträger der Wirkung. Ueber das Digitalinum verum brauche ich keine Worte zu verlieren; die Untersuchungen von Schmiedeberg und Kiliani haben die wünschenswerthe Klarheit über diesen Körper gebracht. Bezüglich des Vorkommens von Digitalinum verum in den Blättern habe ich meinen früheren Mittheilung[1]) leider nichts hinzuzufügen; es ist mir auch diesmal nicht gelungen, nennenswerthe Mengen des Körpers aus den Blättern zu gewinnen; für die bejahende Antwort fehlt auch diesmal der stricte Beweis.

Digitoxin.

Hier liegen die Verhältnisse umgekehrt. Die Darstellung des Digitoxins aus den Blättern von Digitalis purpurea macht keine Schwierigkeiten; dagegen wurde von Kiliani u. a. die Ansicht vertreten, dass in den Samen sich dasselbe nicht finde, während Keller[2]), allerdings nur auf Grund von Farbenreactionen, zu der gegentheiligen Ansicht kam. Da schon das Vorhandensein geringer Mengen von Digitoxin in den Samen, resp. im Digitalinum germanicum in Folge seiner hohen Giftigkeit therapeutisches Interesse hat, wurde auch diese Frage zur Prüfung herangezogen.

Die vorhin erwähnten ätherisch-alkoholischen Lösungen wurden im Vacuum eingetrocknet, zerrieben und mit warmem Chloroform extrahirt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden filtrirt, abgedampft und der Rückstand in kaltem Chloroform gelöst, mit dem doppelten Volumen Aether versetzt und filtrirt. Das Filtrat wird im Vacuum eingedampft, der Rückstand in 96 procent. Alkohol gelöst und mit dem vierfachen Volumen Wasser versetzt, wobei eine starke Trübung entsteht. Durch Schütteln mit Aether wird die Lösung wieder ganz klar; die Aetherauszüge werden mit Wasser gewaschen und eingedampft; der Rückstand wird in einem Gemenge von Alkohol 1 + Aether 2 Theilen aufgenommen und zur langsamen Verdunstung hingestellt; es bilden sich gelbe, nicht krystallinische

---

1) Cloetta, l. c.

2) Keller, Ueber die Werthbestimmung von Droguen und galenischen Präparaten. Dissert. Zürich 1897.

Krusten, die eine ganz reine Digitoxinreaction geben. Bei der pharmakologischen Prüfung führten 0,5 mg in 10 Minuten beim Frosch Herzstillstand herbei. Da eine Krystallisation nicht zu erzielen war, wurde mit dem amorphen Pulver eine Verbrennung ausgeführt.

0,1515 g Substanz ergaben 0,3557 CO_2 entsprechend 64,02 Proc. C.
und 0,1173 H_2O „ 8,60 „ H.

Schmiedeberg fand in seinem aus den Blättern dargestellten krystallisirten Digitoxin 63,60 Proc. C und 8,50 Proc. H.

Die Gegenwart des Digitoxins in den Samen ist damit erwiesen; im Digitalinum germanicum findet sich ca. 1/2 Proc. Digitoxin, in Anbetracht der Giftigkeit also eine durchaus nicht unerhebliche Menge. Auf die Gegenwart dieses Digitoxins ist es also wohl auch zurückzuführen, dass man bei Anwendung des Digitalinum germanicum brauchbare Erfolge sah, während das Digitalinum verum, welches den allein wirksamen Bestandtheil jenes Gemenges ausmachen sollte [1], bei seiner Verabreichung am Menschen nicht immer befriedigende Resultate lieferte.[2] Einen solchen Widerspruch wollte man lange nicht verstehen; nach und nach aber lösen sich, wie überall in der Wissenschaft, bei richtiger Erkenntniss der Verhältnisse und Thatsachen diese vermeintlichen Räthsel auf. Nebenbei sei noch darauf hingewiesen, dass auch die mit Gerbsäure gefällten Lösungen von Digitalissamen noch Digitoxin enthalten, weil dieses letztere durch Gerbsäure nur unvollständig ausgefällt wird; da diese Lösungen bei Gewinnung des Digitalinum germanicum wohl nur als werthloses Abfallmaterial behandelt wurden, so möchte ich das Interesse der betreffenden Producenten auf diesen Umstand lenken.

Damit ist die Auftheilung des Materials durchgeführt; es resultiren sowohl bei den wasserlöslichen als bei den unlöslichen Partien noch überzählige Producte, die hauptsächlich braune schmierige Massen darstellen, mit denen nichts mehr anzufangen ist. Eine deutliche Herzwirkung kommt ihnen nicht zu, und wo bei Anwendung grösserer Dosen eine solche zu bestehen scheint, weist die genauere Prüfung auf Spuren von Digitoxin oder Digitalinum verum hin, mit denen sie gemengt sind.

---

1) Kiliani, Archiv f. Pharmacie. 1895. S. 307.

2) Die Angaben über die Wirkung des Digitalinum verum beim Menschen sind vielfach widersprechend; einzelne Autoren (Pfaff, Jaquet) sahen gute Resultate, andere (Naunyn) in der Mehrzahl unbefriedigende.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Versuche zur Deutung der temperaturerniedrigenden Wirkung krampferregender Gifte.

In Gemeinschaft mit Dr. J. Starke mitgetheilt von

Erich Harnack.

(Mit 2 Abbildungen.)

Zweiter Theil.

Santonin (Schluss) und Pikrotoxin.

Die in unserer ersten Mittheilung [1]) enthaltenen Untersuchungen über die temperaturerniedrigende Wirkung des Santonins haben zu einem klaren und, wie ich meine, überzeugenden Ergebniss geführt. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass diese Wirkung ganz vorherrschend und in erster Linie durch eine Steigerung der Wärmeabgabe bedingt wird, die ihrerseits wieder hauptsächlich Folge einer Erweiterung der peripheren Gefässe ist. Indess habe ich doch bereits in jener Mittheilung darauf hingewiesen, dass, so lange das Gift keine Krämpfe verursacht, auch eine Verminderung der Wärmeproduction im Körper mit im Spiele sein kann, die aber vielleicht nur auf dem Umstande beruht, dass zufolge einer vermehrten Blutfüllung in der Peripherie das Innere des Körpers blutleerer wird. Eine wesentliche Bedeutung für die temperaturerniedrigende Wirkung des Santonins kann übrigens diesem Umstande nicht zukommen; denn die letztere Wirkung tritt überhaupt nicht ein, wenn entweder die Steigerung der Wärmeabgabe durch eine hoch temperirte Umgebung des Versuchsthieres unmöglich gemacht oder die Erweiterung der peripheren Gefässe durch die gefässcontrahirende Wirkung des Cocains aufgehoben wird. Dass, sobald Krämpfe

1) Vgl. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLV. S. 272.

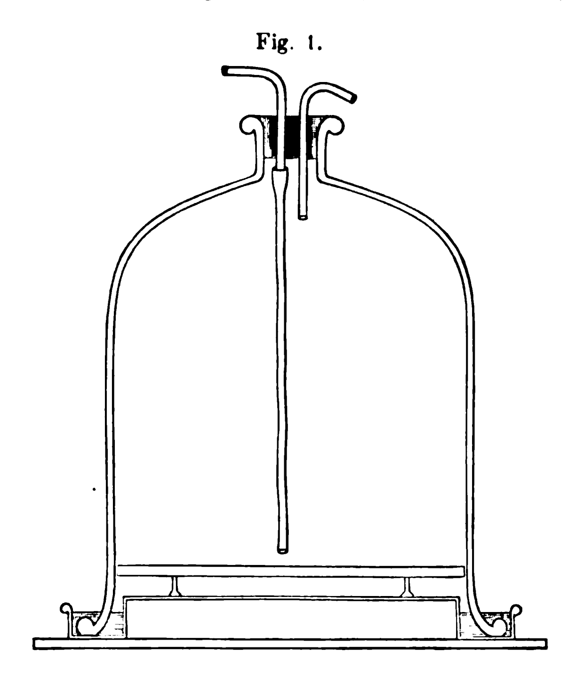
eintreten, in den davon betroffenen Muskeln mehr Wärme producirt wird als zuvor, ist zur Genüge bekannt, aber das Quantum der auf diese Weise mehr gebildeten Wärme kann doch erheblich geringer sein, als dasjenige der mehr verausgabten Wärme, und daher sehen wir, dass namentlich bei kleineren und jüngeren Thieren die Temperatur im Inneren des Körpers trotz fortdauernder heftiger Krämpfe eine subnormale bleiben kann, während bei grösseren Thieren in der That eine fieberartige Steigerung der Körpertemperatur in Folge der Krämpfe möglich ist.

Wir hielten es immerhin für wünschenswerth, auch über die Verhältnisse der Wärmeproduction während der Santoninwirkung durch directe, daraufhin gerichtete Versuche ins Klare zu kommen. Gerade vom Santonin lassen sich unter allen Krampfgiften am leichtesten die wirksamen Dosen derart abstufen, dass sie entweder krampferregend oder nicht krampferregend, aber trotzdem temperaturerniedrigend wirken. Nichtsdestoweniger haben solche Versuche doch ihre Schwierigkeiten. Es gilt für den pharmakologischen Zweck immer nur zu vergleichen, und zwar bei ein und demselben Individuum im normalen und im vergifteten Zustande. Das setzt voraus, dass sämmtliche sonstigen Versuchsbedingungen, namentlich die Versuchsdauer u. s. w., genau die gleichen bleiben, und in dieser Hinsicht kann man, wie auch unsere Versuche zeigen werden, nicht penibel genug sein, um nicht von irgend einer Seite her versteckte Fehlerquellen einzuführen. Die Versuchsdauer ist aber selbstverständlich am vergifteten Thiere weit beschränkter als am normalen Thiere, und man muss zum Vergleich gerade dasjenige Stadium der Vergiftung heranziehen, in welchem die Wirkung am deutlichsten ausgesprochen ist. Ist die Wirkung schwach, so kann sie während der Versuchsdauer bereits geschwunden sein, ist sie zu stark, so kann der Tod während der Versuchsdauer eintreten, was den ganzen Versuch mit allen vorher angestellten Normalversuchen unbrauchbar macht. Man ist daher genöthigt, eine relativ kurze Versuchsdauer zu wählen, aber dadurch werden die absoluten Werthe, mit denen man es zu thun hat, verhältnissmässig geringe und der Einfluss der unvermeidlichen Fehlerquellen ein verstärkter.

Wir verwendeten zu den Versuchen ausschliesslich Kaninchen und benutzten als Maassstab für die Wärmeproduction die von dem Thier ausgeschiedene Kohlensäure. Es wäre ja wohl wünschenswerth gewesen, auch die Menge des verbrauchten Sauerstoffs genau bestimmen zu können, d. h. sich eines complett eingerichteten Respirationsapparates zu bedienen. Ob aber bei der sehr kurzen Ver-

suchsdauer, zu der man genöthigt ist, die Resultate wesentlich genauer ausgefallen wären, ist mir doch zweifelhaft. Die Versuchsthiere wurden möglichst gleichmässig ernährt und jedesmal 4 Stunden vor Beginn des Versuches in das Versuchszimmer gebracht, während welcher sie keine Nahrung mehr erhielten. Die Versuchsdauer betrug genau eine Stunde, und zwar wurden die vergifteten Thiere entweder gleich oder bald nach subcutaner Beibringung des Giftes in den Apparat eingesetzt. Das Thier befand sich während des Versuches in einer luftdicht abgeschlossenen, oben tubulirten, annähernd

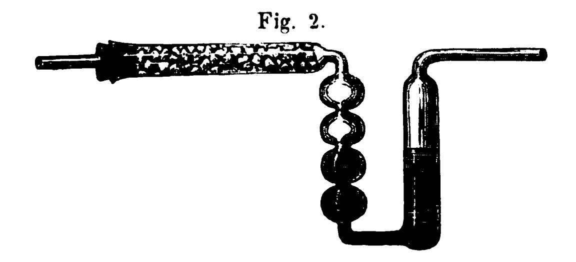
Fig. 1.



cylindrischen Glasglocke von bedeutenden Dimensionen (ca. 33 cm Durchmesser und 37 cm Höhe, letzteres ohne Tubus gemessen; Inhalt ca. 30 Liter). Die Dichtung des breit geschliffenen Randes durch Einfettung auf geschliffener schwerer Glasplatte erwies sich bei den Dimensionen der Glocke nicht als völlig genügend; es wurde daher ein Wasserverschluss hergestellt, dessen Anordnung die auf Fig. 1 dargestellte Skizze des senkrechten Durchschnittes verdeutlicht. Ein Untersatz aus lackirtem Weissblech war entsprechend den Dimensionen und der Breite des Glockenrandes so geformt, dass dieser in die kreisrunde Vertiefung bequem hineinpasste, worauf die letztere soweit mit Wasser angefüllt wurde, dass der Glockenrand überall

unter Wasser stand. Die gegenüber dem äusseren Rand des Blechuntersatzes etwas erhöhte scheibenförmige Fläche des letzteren (die das Wasser somit nicht erreichte) trug auf drei niedrigen Füssen eine runde Platte aus Eichenholz, auf der das Versuchsthier sass. Der Verschluss erwies sich als ein vollkommen luftdichter, so zwar, dass während des Versuches an den Oscillationen des Wasserrandes am Fuss der Glocke sogar die Athmungsfrequenz des Thieres genau gezählt werden konnte. Der Tubus der Glocke war durch einen grossen, doppelt durchbohrten Korkstöpsel luftdicht (mit Paraffindichtung) verschlossen. In den Durchbohrungen sassen ebenfalls luftdicht zwei nach aussen hin rechtwinklig abgebogene Glasröhren: von der einen derselben pendelte ein offen endender Schlauch in das Innere der Glocke herab, einige Centimeter über der Sitzfläche des Thieres endend, so dass ihn das Thier nicht comprimiren konnte. Die andere Röhre mündete oben im Tubus der Glocke kurz unter

Fig. 2.



dem Stöpsel frei. Durch die erstere wurde die Luft von aussen her in die Glocke eingesogen, durch die letztere aus der Glocke abgesogen. Die Aussenluft war genöthigt, ehe sie in die Glocke eintrat, zwei starke U-Röhren zu passiren, deren eine mit in concentrirte Schwefelsäure getauchten Bimssteinstücken, deren zweite mit Stücken trockenen Kalis gefüllt war. Die Luft strömte demnach frei von Kohlensäure in die Glocke. Die aus der Glocke mit Hilfe eines zum Aspirator umgeschaffenen grossen Zinkblechgasometers abgesogene Luft war genöthigt, ehe sie in den Aspirator gelangte, die folgenden unter einander luftdicht verbundenen Apparate zu passiren: 1. eine Wulff'sche Waschflasche, gefüllt mit einer bestimmten Menge concentrirter Schwefelsäure, 2. zwei U-Röhren mit trockenem Chlorcalcium, 3. einen Kaliapparat, entsprechend der Skizze Fig. 2, dessen verticaler Theil mit einem bestimmten Volumen einer sehr concentrirten reinsten Kalilauge von stets gleichbleibender Concentration, dessen horizontaler Theil mit Stücken trockenen Aetzkalis gefüllt war, 4. ein kleines, ebenfalls mit trockenen Kalistücken

gefülltes U-Röhrchen, 5. eine Wulff'sche Waschflasche, gefüllt mit einer bestimmten Menge concentrirter Schwefelsäure.

Die Apparate 3 und 4 wurden vor und nach jedem Versuche gewogen, die Gewichtsdifferenz ergab die gesuchte Menge Kohlensäure. Meist wurde auch 4 noch für sich gewogen, um festzustellen, um wieviel das kleine Kaliröhrchen noch zugenommen. Es war dies immer nur ein sehr geringer Betrag. Das in einer Stunde durchgesogene Luftquantum, gemessen durch die aus dem Aspirator abfliessende Wassermenge, betrug jedesmal 24 Liter. Luftmangel machte sich bei den in der Glocke sitzenden Kaninchen nie bemerkbar. Natürlich wägt man auf diese Weise nicht die ganze, während der Stunde von dem Thiere abgegebene Kohlensäure, sondern nur einen bestimmten Bruchtheil; denn erstens fasste die Glocke 30 Liter, und sodann ist ja die Luft in der Glocke zu Beginn des Versuches kohlensäurefrei; am Ende der Stunde aber CO_2-haltig. Damit es nun immer derselbe Bruchtheil der von dem Thiere abgegebenen CO_2 sei, der gewogen wird, darf man sich nicht darauf beschränken, während der Stunde jedesmal genau 24 Liter durchzusaugen, sondern man muss den Wasserabfluss aus dem Aspirator so reguliren, dass in je 5 Minuten immer genau 2 Liter abströmen.[1]) Es ist daher während des Versuches immer eine Person mit der Messung und Regulirung des Wasserablaufes am Aspirator beschäftigt und muss sich dabei einer Uhr bedienen. Aber die Sorgfalt, die Versuchsbedingungen stets genau gleich zu erhalten, muss noch viel weiter gehen: wir machten sehr bald die Erfahrung, dass man nur dann brauchbare und vergleichbare Resultate erhält, wenn die Flüssigkeitswiderstände, die die abgesogene Luft in den Apparaten zu überwinden hat, immer gleich grosse bleiben. Es ist also sorgfältig darauf zu achten, dass sowohl in den beiden Wulff-schen Schwefelsäureflaschen (1 und 5) als auch in dem mit Kalilauge gefüllten Apparate (3) die Flüssigkeitshöhen in allen Versuchen genau die gleichen bleiben, also nicht bald mehr, bald weniger Schwefelsäure, resp. Kalilauge eingefüllt wird. Wir stellten auf diese Weise eine längere Reihe von Versuchen an, deren Mehrzahl wir im Folgenden mittheilen.

---

1) Würde man Anfangs zu schnell, am Ende zu langsam absaugen, so würde man einen zu kleinen, umgekehrt wenn man Anfangs zu langsam, am Ende zu schnell laufen liesse, einen zu grossen Bruchtheil der Gesammtkohlensäure erhalten. Das Thier aus der Glocke zu entfernen und dann noch (ohne Verlust!) die Glockenluft mit der Gesammtkohlensäure abzusaugen, ist technisch schwer ausführbar.

56. Versuch.[1] Kaninchen, 1150 g schwer. Normalversuch.
Versuchsdauer: 12 h. 1 m.—1 h. 1 m.
Durchgesogene Luft: 24¹/₄ l.
Gefunden CO_2 = 0,5397.

57. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.
Versuchsdauer: 12 h. 12 m.—1 h. 12 m.
Durchgesogene Luft: 24¹/₄ l.
Gefunden CO_2 = 0,6666.

58. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.
Versuchsdauer: 12 h. 13 m.—1 h. 13 m.
Durchgesogene Luft: 24¹/₄ l.
Gefunden CO_2 = 0,5570.

59. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 38,9° C.
12 h. 8 m. Injection von 0,8 Natr. santoninic. subcutan.
12 h. 23 m. Temperatur: 38,5° C.
1 h. 30 m. Temperatur: 37,1° C. Keine Muskelzuckungen.
Versuchsdauer: 12 h. 27 m.—1 h. 27 m.
Durchgesogene Luft: 24¹/₈ l.
Gefunden CO_2 = 0,5035.

60. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,05° C.
12 h. 4 m. Injection von 0,9 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 7 m. Rectaltemperatur: 37,0° C.
Ohrgefässe enorm weit, langsame dyspnoische Athmung, keine Muskelzuckungen.
Versuchsdauer: 12 h. 5 m.— 1 h. 5 m.
Durchgesogene Luft: 24¹/₃ l.
Gefunden CO_2 = 0,6274.

61. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,2° C.
12 h. 13 m. Injection von 1,1 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 20 m. Rectaltemperatur: 37,4° C.
Keine Spur von Krämpfen.
Versuchsdauer: 12 h. 18 m.—1 h. 18 m.
Durchgesogene Luft: 24¹/₅ l.
Gefunden CO_2 = 0,4871.

62. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,05° C.
11 h. 55 m. Injection von 1,1 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 10 m. Rectaltemperatur: 37,0° C.
Keine Krämpfe.

---

1) Des bequemeren Citirens wegen sind die Versuchsnummern von der ersten Mittheilung ab fortgezählt.

Versuchsdauer: 12 h. 5 m.—1 h. 5 m.
Durchgesogene Luft: 24 1/4 l.
Gefunden CO_2 = 0,5846.

63. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,4° C.
11 h. 55 m. Injection von 1,3 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 5 m. Rectaltemperatur: 37,2° C.
Defäcation. Harn. Deutliche Muskelzuckungen.
Versuchsdauer: 12 h. 0 m.—1 h. 0 m.
Durchgesogene Luft: 24 1/4 l.
Gefunden CO_2 = 0,6897.

64. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,1° C.
12 h. 5 m. Injection von 1,5 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 9 m. Rectaltemperatur: 36,9° C.
In der letzten Versuchsminute stirbt das Thier in der Glocke, nachdem heftige Krämpfe eingetreten.
Versuchsdauer: 12 h. 9 m.—1 h. 9 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,6729.

---

65. Versuch. Kaninchen, 2100 g schwer. Normalversuch.
Versuchsdauer: 12 h. 7 m.—1 h. 7 m.
Durchgesogene Luft: 24 1/5 l.
Gefunden CO_2 = 1,1084.

66. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.
Versuchsdauer: 12 h. 58 m.—1 h. 58 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 1,1097.

67. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,1° C.
12 h. 8 m. Injection von 1,2 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 15 m. Rectaltemperatur: 38,38° C. Keine Krämpfe. Athmung Anfangs 210, am Ende 110.
Versuchsdauer: 12 h. 11 m.—1 h. 11 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 1,0326.

68. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 38,9° C.
12 h. 18 m. Injection von 1,5 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 25 m. Rectaltemperatur: 38,4° C.
Keine Krämpfe. Athmung Anfangs 180, am Ende 150.
Versuchsdauer: 12 h. 20 m.—1 h. 20 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 1,0210.

69. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 38,9° C.
12 h. 7 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 10 m. Rectaltemperatur: 38,7° C.
Leichte kurze klonische Zuckungen. Athmung Anfangs 215, dann 180, zuletzt 150.
Versuchsdauer: 12 h. 8 m.—1 h. 8 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 1,082.

70. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 38,7° C.
12 h. 10 m. Injection von 2,0 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 13 m. Rectaltemperatur: 37,5° C.
Keine Krämpfe, weite Ohrgefässe. Athmung Anfangs 180, dann 80, dann 95, zuletzt 72.
Versuchsdauer: 12 h. 12 m.—1 h. 12 m.
Durchgesogene Luft: 24 1/8 l.
Gefunden CO_2 = 0,9287.

71. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 38,9° C.
12 h. 12 m. Injection von 3,0 Natr. santoninic. subcutan.
1 h. 15 m. Rectaltemperatur: 38,0° C.
Heftige Krämpfe. Athmung Anfangs 180, dann 90. In den letzten Versuchsminuten wirft das Thier unter heftigen Krämpfen in der Glocke mehrere lebende Junge und stirbt gleich nach Beendigung des Versuches.
Versuchsdauer: 12 h. 14 m.—1 h. 14 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 1,162.

Ein Vergleich der beiden obigen Versuchsreihen bestätigt zunächst aufs Neue die Thatsache, dass die temperaturerniedrigende Wirkung des Santonins bei kleinen Kaninchen weit ergiebiger ist als bei grossen Thieren. Während bei dem kleineren Thiere nicht einmal 1 g Natr. santoninic. erforderlich ist, um die Körpertemperatur um 2° C. zu erniedrigen, setzen bei dem doppelt so schweren Thiere 3 g die Temperatur nicht einmal ganz um 1° C. herab. Uebrigens scheinen dabei auch individuelle Unterschiede mit im Spiele zu sein.

Was die Versuchsanordnung betrifft, so möchte ich noch auf Folgendes hinweisen: es kann keinem Zweifel unterliegen, dass das unter der Glocke sitzende Thier sich gegen Ende der Stunde in einer Atmosphäre befindet, die mehrere Procent CO_2 enthalten muss. Bei der kurzen Versuchsdauer schadet das indess dem Thiere nichts, wofern nur genug O_2 vorhanden ist, und an diesem hatte das Thier

keinen Mangel. Ich habe wiederholt den Versuch gemacht, kleine Thiere unter der Glocke in eine Atmosphäre zu versetzen, die zu 1/5 aus O_2, zu 4/5 aus CO_2 bestand. Es tritt dann nach kurz dauernder Erregung ein comatöser Zustand ein, der indess wenig lebensgefährlich ist und nach Versetzen des Thieres in normale Luft sehr bald wieder und ohne Folgen verschwindet. Wir haben bei den obigen Versuchen am normalen Thiere niemals irgendwelche abnorme Erscheinungen unter der Glocke eintreten sehen, nur dass bei dem ruhig dasitzenden Thiere sich die Athmung meist verlangsamt.

Betreffs der gefundenen CO_2-Werthe als Maassstab für die Wärmeproduction des Thieres ergeben die beiden Versuchsreihen Folgendes: in der ersten Versuchsreihe fanden wir beim normalen Thiere im Mittel den Werth (aus 3 Versuchen)

0,5878

bei dem vergifteten Thiere, sofern keine Krämpfe eingetreten waren, im Mittel den Werth (aus 4 Versuchen)

0,5507

und bei dem vergifteten Thiere, sofern Krämpfe eingetreten waren, im Mittel den Werth (aus 2 Versuchen)

0,6813.

In der zweiten Versuchsreihe ergaben sich entsprechend beim normalen Thiere im Mittel der Werth (aus 2 Versuchen)

1,1091

bei dem vergifteten Thiere, sofern keine Krämpfe erfolgt waren, im Mittel der Werth (aus 3 Versuchen)

0,9941

endlich bei dem vergifteten Thiere, sofern Krämpfe erfolgt waren, im Mittel der Werth (aus 2 Versuchen)

1,1220.

Während der Wirkung des Santonins, die zu schwach ist, um Krämpfe zu erzeugen, die aber trotzdem die Temperatur zu erniedrigen vermag, erscheint daher die Wärmeproduction um ein weniges vermindert. Der Unterschied gegenüber der Norm ist aber so gering, dass er fast noch in die Fehlergrenzen fällt, jedenfalls viel zu gering, um daraus die temperaturerniedrigende Wirkung zu erklären. Immerhin ist die Wärmeproduction eher verringert als gesteigert; aber die kleine Differenz lässt sich wohl, wie schon oben erwähnt, auf den Umstand zurückführen, dass zufolge der stärkeren Füllung der peripheren Blutgefässe das Körperinnere blutleerer geworden ist, und es bedarf nicht der Annahme einer Erregung besonderer Hemmungs-



centren für die Wärmebildung oder umgekehrt einer Lähmung von „thermogenetischen“, resp. accelerirenden Centren.

Bei einer Wirkung des Santonins dagegen, die stark genug ist, um Krämpfe zu erzeugen, ist die Wärmeproduction, wie zu erwarten war, gegen die Norm, resp. gegen die krampflose Vergiftung gesteigert, aber auch diese Differenz ist bei den muskelschwachen Kaninchen nicht bedeutend: sie beträgt in der ersten Versuchsreihe, wo sie stärker hervortritt, gegen die Norm annähernd 16 Proc. Bei so starker Santoninwirkung aber haben wir eine Steigerung der Wärmeabgabe[1]) bei Kaninchen um 30—40 Proc. beobachtet. Hieraus wird es vollkommen begreiflich, weshalb namentlich bei kleineren Thieren trotz fortdauernder Krämpfe die subnormale Temperatur im Inneren des Körpers andauern kann.

Die durch die Santoninwirkung erzeugte Steigerung der Wärmeabgabe kann also viel beträchtlicher sein, als die durch die Santoninkrämpfe veranlasste Steigerung der Wärmeproduction. Das Facit ist dann erniedrigte Temperatur des Körpers trotz der Krämpfe. Treten keine Krämpfe ein, so ist es die gesteigerte Wärmeabgabe, begleitet von einer unbedeutenden Verminderung der Wärmeproduction, die die Herabsetzung der Körpertemperatur zur Folge hat. Wenn aber ein Organismus trotz gesteigerter Wärmeabgabe seine Wärmeproduction eher vermindert als erhöht, so kann man wohl auch von einer gestörten Regulirung der Wärmebilanz sprechen.

Damit dürfte, soweit das Santonin in Frage kommt, die bezügliche Wirkung eine genügende Aufklärung erfahren haben.

Pikrotoxin.

Bei den Versuchen mit Pikrotoxin haben wir, was sogleich vorausgeschickt sei, so klare und widerspruchsfreie Resultate wie bei den Santoninversuchen nicht erhalten, vielmehr die Ueberzeugung gewonnen, dass die Verhältnisse hier complicirter liegen. Die für die Santoninwirkung so charakteristische Steigerung der Wärmeabgabe haben wir zwar in einem Theil der Pikrotoxinversuche ebenfalls in sehr ausgesprochener Weise beobachtet, in einem anderen Theile

1) Die gesteigerte Wärmeabgabe liess sich auch bei diesen Versuchen insofern beobachten, als sich bei Versuchen am vergifteten Thiere die Innenwand der Glocke viel stärker beschlug wie beim normalen Thier.



aber gerade das Gegentheil, und andererseits liess sich in einem Theil der Versuche sehr deutlich eine Verminderung der Wärmeproduction feststellen, in einem anderen Theile aber nicht; kurz, es gewann den Anschein, als ob sowohl das eine als auch das andere Moment als Ursache der temperaturerniedrigenden Wirkung im Spiele sein könne. Das Pikrotoxin ist bei Pflanzenfressern und namentlich bei Katzen ein recht energisch temperaturerniedrigendes Mittel (Harnack und Hochheim; Kóssa), aber für unsere bezüglichen Versuche erwuchsen schon daraus grössere Schwierigkeiten, dass erstens die Wirkung beim Kaninchen keine gleichmässig starke und dass zweitens das Mittel so unverhältnissmässig viel giftiger ist als die Santoninsalze. Während man bei jenen mit Grammdosen arbeiten kann, darf man hier nur Milligramme anwenden. Es ist daher hier sehr viel schwieriger als dort, die Dosen so abzustufen, dass eine deutliche temperaturerniedrigende Wirkung eintritt und doch keine Krämpfe erfolgen, die sehr bald lebensgefährlich werden. Dass solches indess nicht unmöglich ist, mag der folgende einfache Versuch an einem in Freiheit gelassenen Kaninchen beweisen.

72. Versuch. Kaninchen, 2780 g schwer. Einfache Messung bei freiem Aufenthalt im Zimmer. Rectaltemperatur: 39,15⁰ C.

5 h. 28 m.	Injection von 3 mg Pikrotoxin subcutan.	
5 h. 42 m.	Rectaltemperatur:	38,45⁰ C.
6 h. — m.	"	38,05⁰ "
6 h. 10 m.	"	37,9⁰ "
6 h. 20 m.	"	37,55⁰ "
6 h. 40 m.	"	37,55⁰ ".

Die Ohren sind injicirt und fühlen sich heiss an, die Athmung war enorm frequent geworden. Keine Krämpfe.

In weniger als einer Stunde war also die Körpertemperatur um 1,6⁰ C. gesunken.

Unsere Versuche erfuhren aber auch dadurch eine Erschwerung, dass bei dem im Calorimeter oder unter der Glocke sitzenden Thiere wegen der unvermeidlichen Erwärmung der Umgebung die temperaturerniedrigende Wirkung weniger deutlich hervortritt, ja selbst ausbleibt, während die Krämpfe viel leichter eintreten und weit eher lebensgefährlich werden. Wir haben auch hier Versuche zur Bestimmung der Wärmeabgabe (mit dem „Calorimeter") als auch der Wärmeproduction angestellt; die Versuchsanordnung blieb hier wie dort die gleiche, und wir können daher in Betreff der Technik auf alles in der ersten Mittheilung, sowie im Beginn dieser Mittheilung Geschilderte verweisen.

A. Versuche über Wärmeabgabe (Calorimeter).

72. Versuch. Kaninchen, 2650 g schwer. Normalversuch. Kleines Calorimeter. Zwei Thermometer.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 30 m.	2,93	3,33	19,2	Thier eingesetzt auf Holzplatte mit Holzgehege, ohne isolirenden Käfig.
5 h. 45 m.	3,55	3,84	19,15	
6 h. — m.	4,40	4,62	19,2	
6 h. 15 m.	5,10	5,30	19,2	
6 h. 30 m.	5,60	5,80	19,2	
1 Stunde	+2,67° C.	+2,47° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,38° C.
in der 2. halben Stunde = 1,19° C.
in einer Stunde = 2,57° C.

74. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 2 m.	1,63	2,90	18,1	Thier eingesetzt, wie oben.
4 h. 17 m.	2,23	3,39	18,45	
4 h. 32 m.	3,11	4,18	18,45	
4 h. 47 m.	3,82	4,87	18,55	
5 h. 2 m.	4,32	5,40	18,80	
1 Stunde	+2,69° C.	+2,50° C.	+0,7° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,38° C.
in der 2. halben Stunde = 1,22° C.
in einer Stunde = 2,60° C.

75. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch. 5 h. 6 m. Injection von 1 mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 8 m.	2,19	0,53	20,3	Thier eingesetzt, wie oben.
5 h. 23 m.	2,83	1,05	20,65	Sitzt völlig ruhig, keine Krämpfe.
5 h. 38 m.	3,71	1,81	20,8	
5 h. 53 m.	4,32	2,42	20,75	Rectaltemperatur normal: 38,5°, nach dem Versuche 38,4° C.
6 h. 8 m.	4,79	2,93	20,6	
1 Stunde	+2,60° C.	+2,40° C.	+0,3° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,40° C.
in der 2. halben Stunde = 1,10° C.
in einer Stunde = 2,50° C.

Normalversuch (im Mittel) = 2,585° C.
Vergiftet = 2,50° C., also weniger 0,085° C.
Eine Wirkung ist demnach nicht eingetreten.

76. Versuch. Kaninchen, 2780 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 17 m.	0,00	1,14	18,2	Thier eingesetzt wie oben.
4 h. 32 m.	0,64	1,54	18,25	
4 h. 47 m.	1,73	2,34	18,3	
5 h. 2 m.	2,49	3,16	18,3	
5 h. 17 m.	3,04	3,76	18,3	
1 Stunde	+3,04° C.	+2,62° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,47° C.
in der 2. halben Stunde = 1,36° C.
in einer Stunde = 2,83° C.

77. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
5 h. 7 m. Injection von 1½ mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 9 m.	0,87	2,02	18,8	Thier eingesetzt, wie oben.
5 h. 24 m.	1,26	2,31	18,7	Sitzt ruhig, keine Krämpfe,
5 h. 39 m.	1,99	2,98	18,8	nur Athmung sehr beschleunigt.
5 h. 54 m.	2,65	3,66	19,05	
6 h. 9 m.	3,19	4,22	19,2	Rectaltemperatur normal: 38,8°, nach dem Versuche: 38,3° C.
1 Stunde	+2,32° C.	+2,20° C.	+0,4° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,04° C.
in der 2. halben Stunde = 1,22° C.
in einer Stunde = 2,26° C.

Normalversuch = 2,83° C.
Vergiftet = 2,26° C. oder weniger 0,57° C.,
also Verminderung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 20,1 Proc.

78. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
5 h. 9 m. Injection von 2 mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 10 m.	1,70	0,64	17,9	Thier eingesetzt, wie oben.
5 h. 25 m.	2,19	1,04	17,9	Sitzt ruhig, keine Krämpfe.
5 h. 40 m.	3,03	1,81	18,0	Ohrgefässe injicirt.
5 h. 55 m.	3,81	2,59	17,9	Rectaltemperatur normal: 38,7°,
6 h. 10 m.	4,38	3,26	17,9	nach dem Versuche: 38,0° C.
1 Stunde	+2,68° C.	+2,62° C.	± 0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:

in der 1. halben Stunde = 1,25° C.
in der 2. halben Stunde = 1,40° C.
in einer Stunde = 2,65° C.

Normalversuch = 2,83° C.
Vergiftet = 2,65° C. oder weniger 0,18° C.,

also Verminderung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 6,4 Proc.

79. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.[1])
5 h. 8 m. Injection von 2½ mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 9 m.	0,44	1,10	16,8	Thier eingesetzt, wie oben.
5 h. 24 m.	1,02	1,57	16,9	Sitzt ganz still, keine Krämpfe.
5 h. 39 m.	1,93	2,45	17,0	Rectaltemperatur: normal 38,75°,
5 h. 54 m.	2,76	3,30	17,05	nach dem Versuch: 37,65° C.
6 h. 9 m.	3,39	4,04	17,1	
1 Stunde	+2,95° C.	+2,94° C.	+0,3° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:

in der 1. halben Stunde = 1,42° C.
in der 2. halben Stunde = 1,525° C.
in einer Stunde = 2,945° C.

Normalversuch = 2,83° C.
Vergiftet = 2,945° C. oder mehr 0,115° C.,

also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 4,0 Proc.

80. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
5 h. 8 m. Injection von 3 mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 9 m.	2,79	1,71	20,5	Thier eingesetzt, wie oben.
5 h. 24 m.	3,56	2,46	20,7	Wird im letzten Drittel der
5 h. 39 m.	4,55	3,45	20,8	Stunde unruhig, hat aber
5 h. 54 m.	5,30	4,25	20,7	keine Krämpfe.
6 h. 9 m.	5,90	4,86	20,7	Rectaltemperatur normal:
1 Stunde	+3,11° C.	+3,15° C.	+0,2° C.	38,9° C.

Gleich nach dem Entnehmen aus dem Apparate tritt Krampfanfall ein, während dessen im Rectum 38,7° C. gemessen wird. Dann Erholung, der Anfall wiederholt sich nicht.

1) Selbstverständlich wurde höchstens je ein Versuch am Tage gemacht, nicht selten dem Thiere 2 Tage und mehr zur Erholung gegeben.

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,75° C.
in der 2. halben Stunde = 1,38° C.
in einer Stunde = 3,13° C.

Normalversuch = 2,83° C.
Vergiftet = 3,13° C. oder mehr 0,30 C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 10,6 Proc.

81. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 38,8° C.
4 h. 36 m. Injection von $1^1/_2$ mg Pikrotoxin subcutan.
4 h. 48 m. Rectaltemperatur: 38,8° C.
5 h. 6 m. " 38,8° C.
5 h. 7 m. Injection von $2^1/_2$ mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 8 m.	1,12	0,09	18,65	Thier eingesetzt, wie oben. Sitzt ruhig während der ganzen Dauer, keine Krämpfe. Rectaltemperatur nach dem Herausnehmen: 37,9° C.
5 h. 23 m.	1,67	0,60	18,7	
5 h. 38 m.	2,65	1,48	18,65	
5 h. 53 m.	3,42	2,27	18,65	
6 h. 8 m.	3,95	2,86	18,65	
1 Stunde	+2,83° C.	+2,77° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,46° C.
in der 2. halben Stunde = 1,34° C.
in einer Stunde = 2,80° C.

Normalversuch = 2,83° C.
Vergiftet = 2,80° C. oder weniger 0,03° C.,
also keine Veränderung der Wärmeabgabe gegen die Norm.

82. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
5 h. 12 m. Injection von $3^1/_2$ mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 13 m.	0,83	0,00	18,35	Thier eingesetzt, wie oben. Anfangs ruhig, dann in der letzten ¼ Stunde unruhig und während der letzten 5 Min. leichter Krampfanfall. Rectaltemperatur normal: 38,8°, nach dem Versuche: 38,2° C.
5 h. 28 m.	1,33	0,60	18,4	
5 h. 43 m.	2,21	1,47	18,5	
5 h. 58 m.	3,01	2,31	18,45	
6 h. 13 m.	3,69	2,86	18,4	
1 Stunde	+2,86° C.	+2,86° C.	+0,05° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:

in der 1. halben Stunde = 1,43° C.
in der 2. halben Stunde = 1,43° C.
in einer Stunde = 2,86° C.

Normalversuch = 2,83° C.
Vergiftet = 2,86° C. oder mehr 0,03° C.,
also keine Veränderung der Wärmeabgabe gegen die Norm.

83. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch. 5 h. 12 m. Injection von 4 mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 13 m.	1,78	0,79	19,4	Thier eingesetzt, wie oben. Sitzt fortwährend ruhig, keine Krämpfe. Rectaltemperatur normal: 38,9°, nach dem Versuche 38,7° C.
5 h. 28 m.	2,36	1,30	19,4	
5 h. 43 m.	3,37	2,24	19,4	
5 h. 58 m.	4,14	3,13	19,4	
6 h. 13 m.	4,72	3,87	19,4	
1 Stunde	+2,94° C.	+3,08° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,52° C.
in der 2. halben Stunde = 1,49° C.
in einer Stunde = 3,01° C.

Normalversuch = 2,83° C.
Vergiftet = 3,01° C. oder mehr 0,18° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 6,3 Proc.

Bei den folgenden Versuchen wurde durch vollständiges Entfernen der durchlochten Stopfkapseln (cf. unsere erste Mittheilung S. 278 f.) eine etwas ausgiebigere Lüftung im Innern des Calorimeters zu erzeugen versucht, doch erwies sich nach dem Ausfall des folgenden Normalversuches der Effect für die gefundenen Werthe (vgl. Versuch 76) nicht als erheblich.

84. Versuch. Dasselbe Kaninchen (von Versuch 76 ff.). Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
4 h. 40 m.	0,02	1,03	17,9	Thier eingesetzt, wie oben, stets auf Holzplatte mit Holzgehege.
4 h. 55 m.	0,55	1,56	17,9	
5 h. 10 m.	1,47	2,48	17,9	
5 h. 25 m.	2,17	3,24	17,95	
5 h. 40 m.	2,68	3,79	17,95	
1 Stunde	+2,66° C.	+2,76° C.	+0,05° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,45° C.
in der 2. halben Stunde = 1,26° C.
in einer Stunde = 2,71° C.

85. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
5 h. 8 m. Injection von $4^1/_2$ mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 10 m.	0,18	1,62	17,9	Thier eingesetzt, wie oben.
5 h. 25 m.	0,63	2,07	17,9	Keine Krämpfe.
5 h. 40 m.	1,50	2,97	17,9	
5 h. 55 m	2,30	3,87	17,9	Rectaltemperatur normal: 38,9°,
6 h. 10 m.	2,89	4,56	17,9	nach dem Versuche: 38,0° C.
1 Stunde	+2,71° C.	+2,94° C.	±0° C.	

6 h. 35 m. treten heftige Krämpfe ein, die aber nicht zum Tode führen. Athmung 160—200.
7 h. 15 m. Rectaltemperatur: 37,6° C.

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 1,335° C.
in der 2. halben Stunde = 1,49° C.
in einer Stunde = 2,825° C.

Normalversuch = 2,71° C.
Vergiftet = 2,825° C. oder mehr 0,115° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 4,3 Proc.

86. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
4 h. 16 m. Injection von $4^1/_2$ mg Pikrotoxin subcutan.
Es wird, um ein etwas späteres Stadium der Wirkung im Calorimeter zu beobachten, 50 Minuten bis zum Einsetzen gewartet. Athmung enorm frequent.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 6 m.	1,90	2,19	22,8	Thier eingesetzt, wie oben. Im Moment des Einsetzens heftiger Krampfanfall, dann liegt das Thier zunächst ruhig, mühsam athmend. Nach 20 Min. erneuter Anfall, nach weiteren 25 Min. heftiger Anfall, in dem das Thier stirbt. — Rectaltemperatur normal: 38,8°, gleich nach dem Tode: 39,15° C.
5 h. 21 m.	2,34	2,70	22,9	
5 h. 36 m.	3,12	3,43	22,8	
5 h. 51 m.	3,80	4,07	22,9	
45 Min.	+1,90° C.	+1,88° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:

in der 1. halben Stunde = 1,23° C.
in der 3. viertel Stunde = 0,66° C.
in dreiviertel Stunden = 1,89° C.

Normalversuch (in 3/4 Stunden) = 2,18° C.
Vergiftet (desgl.) = 1,89° C. oder weniger 0,29° C., also Verminderung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 13,3 Proc.

87. Versuch. Kaninchen, 1580 g schwer, Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
3 h. 49 m.	3,45	2,67	13,8	Thier eingesetzt, wie oben.
4 h. 4 m.	3,69	2,88	13,9	
4 h. 19 m.	4,05	3,31	13,95	Das Thier sitzt stets in der Nähe des II. Thermometers.
4 h. 34 m.	4,35	3,69	13,9	
4 h. 49 m.	4,61	4,00	13,9	
1 Stunde	+1,16° C.	+1,33° C.	+ 0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,62° C.
in der 2. halben Stunde = 0,625° C.
in einer Stunde = 1,245° C.

88. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
12 h. 22 m	4,14	3,32	14,9	Thier eingesetzt, wie oben.
12 h. 37 m	4,41	3,65	14,9	
12 h. 52 m	4,74	4,09	15,0	Das Thier sitzt stets in der Nähe des II. Thermometers.
1 h. 7 m.	5,03	4,45	15,0	
1 h. 22 m	5,27	4,72	15,05	
1 Stunde	+1,13° C.	+1,40° C.	+0,15° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,685° C.
in der 2. halben Stunde = 0,58° C.
in einer Stunde = 1,265° C.

89. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
12 h. 12 m	4,58	3,74	15,4	Thier eingesetzt, wie oben.
12 h. 27 m.	4,91	4,07	15,5	
12 h. 42 m.	5,22	4,39	15,5	
12 h. 57 m.	5,50	4,70	15,5	
1 h. 12 m.	5,73	4,96	15,55	
1 Stunde	+1,15° C.	+1,22° C.	+0,15° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,645° C.
in der 2. halben Stunde = 0,54° C.
in einer Stunde = 1,185° C.
Durchschnitt der 3 Normalversuche (87—89): 1,23° C.

90. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
6 h. 14 m. Injection von 2½ mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
6 h. 17 m.	2,21	0,00	17,2	Thier eingesetzt, wie oben.
6 h. 32 m.	2,48	0,28	17,1	Thier sitzt ruhig, keine Krämpfe
6 h. 47 m.	3,03	0,87	17,1	Athmung beschleunigt.
7 h. 2 m.	3,55	1,42	16,95	Rectaltemperatur normal: 38,1°
7 h. 17 m.	3,89	1,83	16,95	nach dem Versuche: 35,9° C
1 Stunde	+1,68° C.	+1,83° C.	—0,25° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,845° C.
in der 2. halben Stunde = 0,91° C.
in einer Stunde = 1,755° C.
Normalversuch (im Mittel) = 1,23° C.
Vergiftet = 1,755° C. oder mehr 0,525° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 42,7 Proc.

91. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
5 h. 55 m. Injection von 2 mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat. Thermometer I	Metastat. Thermometer II	Zimmerwärme	Bemerkungen
5 h. 56 m.	3,38	1,33	18,9	Thier eingesetzt, wie oben.
6 h. 11 m.	4,37	1,62	18,9	Keine Krämpfe, Athmung be-
6 h. 26 m.	4,91	2,13	18,8	schleunigt.
6 h. 41 m.	5,36	2,68	18,85	Rectaltemperatur normal: nur
6 h. 56 m.	5,71	3,11	18,9	37,5° C., nach dem Versuche 35,7° C.
Stunde	+1,83° C.	+1,78° C.	±0° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in der 1. halben Stunde = 0,915° C.
in der 2. halben Stunde = 0,89° C.
in einer Stunde = 1,805° C.
Normalversuche (im Mittel) = 1,23° C.
Vergiftet = 1,805° C. oder mehr 0,575° C.,
also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 46,7 Proc.

An dem dem Versuchstage folgenden Tage zeigte das Kaninchen von Versuch 91 eine Rectaltemperatur von 38,1° C., erwärmte aber während einer Stunde im Calorimeter die metastatischen Thermometer im Mittel nur um 0,90° C., und es ist diese bedeutende Wärmesparung unzweifelhaft als Ausdruck einer Reaction, einer Gegenwirkung von Seiten des Organismus anzusehen.

92. Versuch. Kaninchen, 1650 g schwer. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmerwärme	Bemerkungen
	I	II		
4 h. 05 m.	2,08	2,29	19,45	Thier eingesetzt, wie oben.
5 h. 05 m	3,82	4,12	19,45	
1 Stunde	+1,74° C	+1,83° C.	+0,05° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in einer Stunde = 1,785° C.

93. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.

Zeit	Metastat. Thermometer		Zimmerwärme	Bemerkungen
	I	II		
4 h. 12 m.	1,04	1,24	18,3	Thier eingesetzt, wie oben.
5 h. 12 m.	2,53	2,87	18,4	
1 Stunde	+1,49° C.	+1,63° C.	+0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in einer Stunde = 1,56° C.,
im Mittel aus beiden Normalversuchen = 1,67° C.

94. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
4 h. 29. m. Injection von $2\frac{1}{2}$ mg Pikrotoxin subcutan.

Zeit	Metastat Thermometer		Zimmerwärme	Bemerkungen
	I	II		
4 h. 30 m.	2,02	2,21	19,7	Thier eingesetzt, wie oben. Keine Krämpfe, nur die Athmung erregt.
5 h. 30 m.	4,35	4,67	19,6	Rectaltemperatur normal: 39,5°, nach dem Versuche: 38,2° C.
1 Stunde	+2,33° C.	+2,46° C.	−0,1° C.	

Demnach Erwärmung der metastatischen Thermometer im Mittel:
in einer Stunde = 2,395° C.

Normalversuche (im Mittel) = 1,67° C.
Vergiftet = 2,395° C. oder mehr 0,725° C.,

also Steigerung der Wärmeabgabe beim vergifteten Thiere um 43,4 Proc.

Die Ergebnisse der obigen 22 Versuche zeigen so auffallende Unterschiede, und zwar nicht nur in quantitativer, sondern auch in qualitativer Hinsicht, dass es als eine schwierige Aufgabe erscheint, diese Widersprüche in befriedigender Weise aufzuklären. Vor Allem lässt sich auch hier wieder feststellen, wieviel schwächer die temperaturerniedrigende Wirkung des Krampfgiftes bei den grossen, etwa $2\frac{3}{4}$ kg wiegenden Kaninchen ist als bei den kleineren, nur circa $1\frac{1}{2}$ kg schweren. Bei dem grösseren Thiere beobachteten wir in der ersten Stunde der Pikrotoxinwirkung (während freilich das Thier im Calorimeter sitzt, das auf das grössere Thier auch mehr als Wärmekasten wirkt!) höchstens Temperaturabnahmen, die zwischen 0,5 und 1,1° C. schwanken, während bei dem kleineren Thiere in der gleichen Zeit und unter den gleichen Bedingungen Abnahmen seiner Körpertemperatur um 1,3—2,2° C. eintreten. In diesen letzteren Fällen sehen wir auch regelmässig, genau wie bei der Santoninwirkung, bedeutende *Steigerungen der Wärmeabgabe*, und zwar von 42—46 Proc. eintreten. Dem entspricht auch durchaus der Zustand der peripheren Gefässe, die Injection der Ohrgefässe u. s. w. Ein Unterschied gegen die Santoninwirkung ist nur insofern vorhanden, dass bei letzterer die Athmung verlangsamt, bei der Pikrotoxinwirkung aber bedeutend beschleunigt wird.

Bei den Versuchen an grösseren Kaninchen dagegen liess sich wiederholt als Folge der Pikrotoxinwirkung eine *Verringerung der Wärmeabgabe* beobachten, so im Versuch 77 um 20,1 und im Versuch 86 (trotz tödtlich endenden Krämpfen!) um 13,3 Proc., während in den Versuchen 78, 79, 81, 82, 85 die Wärmeabgabe bis auf minimale Schwankungen, die in die Fehlergrenzen fallen, die normale bleibt, aber trotzdem die Rectaltemperatur Abnahmen von 0,6 bis 1,1° C. aufweist. Sieht man genauer zu, so fällt in allen bezüglichen Versuchen die Verringerung der Wärmeabgabe in die erste halbe Stunde, also in die Zeit unmittelbar nach Beibringung des Pikrotoxins. Wenn aber bei einem Thiere die Wärmeabgabe unverändert bleibt oder gar abnimmt und trotzdem die Innentemperatur des Körpers sinkt, so ist es eine unabweisbar zwingende Folgerung, dass die *Wärmeproduction verringert* sein muss. *Die temperaturerniedrigende Wirkung des Pikrotoxins kann also nicht ausschliesslich aus einer Steigerung der Wärmeabgabe erklärt werden, sondern muss theilweise auch auf einer Verminderung der Wärmebildung beruhen; nur tritt, je kleiner das Thier ist, das erstere Moment um so mehr in den Vordergrund.*

Es war nun unbedingt erforderlich, sich durch directe, daraufhin gerichtete Versuche davon zu überzeugen, ob sich eine Verringerung der Wärmebildung im Körper bei der Pikrotoxinwirkung würde wahrnehmen lassen. Technik und Ausführung dieser Versuche waren genau die gleichen, wie wir sie im Beginne dieser Mittheilung beschrieben haben.

B. Versuche über Wärmeproduction.

95. Versuch. Kaninchen, 2150 g schwer. Normalversuch.
Versuchsdauer: 12 h. 10 m.—1 h. 10 m.
Durchgesogene Luft: 23³/₄ l.
Gefunden CO_2 = 0,8916.
Athmung anfangs 190, dann 180.

96. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.
Versuchsdauer: 11 h. 52 m.—12 h. 52 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,8054.
Athmung anfangs 204, dann 192, zuletzt 170.

97. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.
Versuchsdauer: 12 h. 45 m.—1 h. 45 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,8298.
Athmung anfangs 150, dann 140, zuletzt 145.

98. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,0° C.
12 h. 14 m. Injection von ½ mg Pikrotoxin subcutan.
1 h. 25 m. Rectaltemperatur: 38,5° C.
Versuchsdauer: 12 h. 22 m.—1 h. 22 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,8891.
Keine Krämpfe. Athmung anfangs 192, dann 168, zuletzt 150.

99. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,1° C.
11h. 43 m. Injection von 1 mg Pikrotoxin subcutan.
12 h. 47 m. Rectaltemperatur: 38,7° C.
Versuchsdauer: 11 h. 45 m.—12 h. 45 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,7737.
Keine Krämpfe. Athmung anfangs 192, dann 168, zuletzt 162.

100. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 38,75° C.
12 h. 5 m. Injection von 1½ mg Pikrotoxin subcutan.
1 h. 8 m. Rectaltemperatur: 37,5° C.
Versuchsdauer: 12 h. 6 m.—1 h. 6 m.

Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,8173.

Keine Krämpfe. Athmung anfangs 168, dann 210, 250, zuletzt 240. Ohrgefässe stark erweitert, blauroth injicirt.

101. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,4° C.
11 h. 56 m. Injection von $1^3/_4$ mg Pikrotoxin subcutan.
1 h. — m. Rectaltemperatur: 37,9° C.
Versuchsdauer: 11 h. 58 m.—12 h. 58 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,6143.

Keine Krämpfe. Athmung zuerst 170, dann 162, 240, zuletzt unzählbar, weil zu oberflächlich. Ohrgefässe weit, blauroth.

102. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 38,75° C.
11 h. 50 m. Injection von $2^1/_4$ mg Pikrotoxin subcutan.
12 h. 55 m. Rectaltemperatur: 37,3° C.
Versuchsdauer: 11 h. 53 m.—12 h. 53 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,6408.

Gegen Ende des Versuchs heftiger Krampfanfall unter der Glocke. Athmung wird enorm frequent und schliesslich unzählbar, weil zu oberflächlich. Ohrgefässe weit, blauroth.

Bald nach dem Versuche stellt sich Lähmung einer hinteren Extremität ein, am Nachmittag bereits des ganzes Hinterkörpers, am folgenden Tage aller 4 Extremitäten, so dass das Thier getödtet wird.

103. Versuch. Kaninchen, 1750 g schwer. Normalversuch.
Versuchsdauer: 11 h. 44 m.—12 h. 44 m.
Durchgesogene Luft: $24^1/_5$ l.
Gefunden CO_2 = 0,8976.
Athmung zuerst 200, dann 216, zuletzt 150.

104. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.
Versuchsdauer: 11 h. 45 m.—12 h. 45 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,9268.
Athmung zuerst 195, dann 126, zuletzt 140.

105. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.
Versuchsdauer: 11 h. 55 m.—12 h. 55 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,9125.
Athmung zuerst 150, dann 120, zuletzt 80.

106. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Normalversuch.
Versuchsdauer: 11 h. 53 m.—12 h. 53 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,8772.
Athmung zuerst 190, dann 222, zuletzt 110.

107. Versuch. Dasselbe Kaninchen. Vergiftungsversuch.
Rectaltemperatur: 39,70° C.
11 h. 55 m. Injection von 1 mg Pikrotoxin subcutan.
1 h. — m. Rectaltemperatur: 38,3° C.
Versuchsdauer: 11 h. 57 m.—12 h. 57 m.
Durchgesogene Luft: 24 l.
Gefunden CO_2 = 0,9087.
Keine Krämpfe. Athmung zuerst 174, dann bis 228. Ohrgefässe weit, gegen Ende des Versuchs wesentlich blässer.

Aus den beiden obigen Versuchsreihen lässt sich Folgendes entnehmen: in der ersten Versuchsreihe beträgt der Werth für die gefundene CO_2 beim normalen Thiere im Mittel (aus 3 Versuchen) 0,8408 g. Bei den Versuchen mit $^1/_2$, 1 und $1^1/_2$ mg Pikrotoxin ist dieser Werth nicht erheblich verändert. Der im Versuch 100 durch $1^1/_2$ mg Pikrotoxin erzeugte Abfall der Körpertemperatur um $1^1/_4$° C. muss daher vorherrschend auf gesteigerte Wärmeabgabe zurückgeführt werden, womit auch die beobachtete Erweiterung der peripheren Gefässe übereinstimmt. Dagegen ist in den Versuchen (101 und 102) mit $1^3/_4$ und $2^1/_4$ mg Pikrotoxin der Werth für die gefundene CO_2 um 27, resp. 24 Proc. gegen die Norm verringert. Eine Erweiterung der Ohrgefässe liess sich auch in diesen Versuchen feststellen.

In der zweiten Versuchsreihe beträgt der Werth für CO_2 beim normalen Thier im Mittel (aus 4 Versuchen) 0,9035; bei dem Versuch (107) mit 1 mg Pikrotoxin bleibt er völlig unverändert, und es muss daher die eingetretene Temperaturabnahme um 1,4° C. lediglich auf Steigerung der Wärmeabgabe zurückgeführt werden.

Also auch diese Versuche ergeben kein einfaches Resultat, d. h. sie sprechen dafür, dass bei der temperaturerniedrigenden Wirkung des Pikrotoxins sowohl Steigerung der Wärmeabgabe als auch Verminderung der Wärmebildung im Spiele sein kann, unter Umständen natürlich auch beides zugleich, wie in Versuch 101 und 102 wahrscheinlich ist.

Man könnte nun den Einwand erheben, dass, zumal bei der kurzen Versuchsdauer, zu der man genöthigt ist, der Werth für die gefundene CO_2 nicht nothwendig einen Maassstab für die wirklich producirte und daher auch für die producirte Wärme abzugeben brauche, sondern nur für die factisch ausgeschiedene CO_2. Bei stärkerer Wirkung des Pikrotoxins wird die Athmung zwar viel frequenter, aber auch oberflächlicher, und es wäre wohl möglich, dass dadurch die Ausscheidung der gebildeten CO_2 theilweise behindert würde. Ganz lässt sich dieser Einwurf wohl nicht zurück-

weisen, namentlich für den Fall, dass heftige Krämpfe eintreten, wobei die Athmung immer beeinträchtigt wird; aber es spricht gegen den Einwand, dass z. B. im Versuch 100 dieselbe Veränderung der Athmung eintrat, ohne dass der gefundene CO_2-Werth wesentlich hinter der Normalzahl zurückblieb. Ausserdem haben auch unsere Versuche betreffs der Wärmeabgabe zu dem unabweisbaren Schluss geführt, dass das Pikrotoxin unter Umständen eine Verringerung der Wärmebildung veranlassen kann, resp. muss, und damit stimmt das obige Ergebniss doch überein. Daraus geht aber auch zugleich hervor, dass während der Pikrotoxinwirkung die Regulirung der Wärmebilanz im Körper wesentlich gestört sein muss, indem sowohl die Wärmeabgabe erhöht, als auch die Wärmebildung erniedrigt sein kann.

Demnach fassen wir die Resultate unserer mit Pikrotoxin angestellten Versuche in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die temperaturerniedrigende Wirkung des Pikrotoxins ist bei grösseren (älteren) Kaninchen weit weniger hochgradig als bei kleineren (jüngeren).

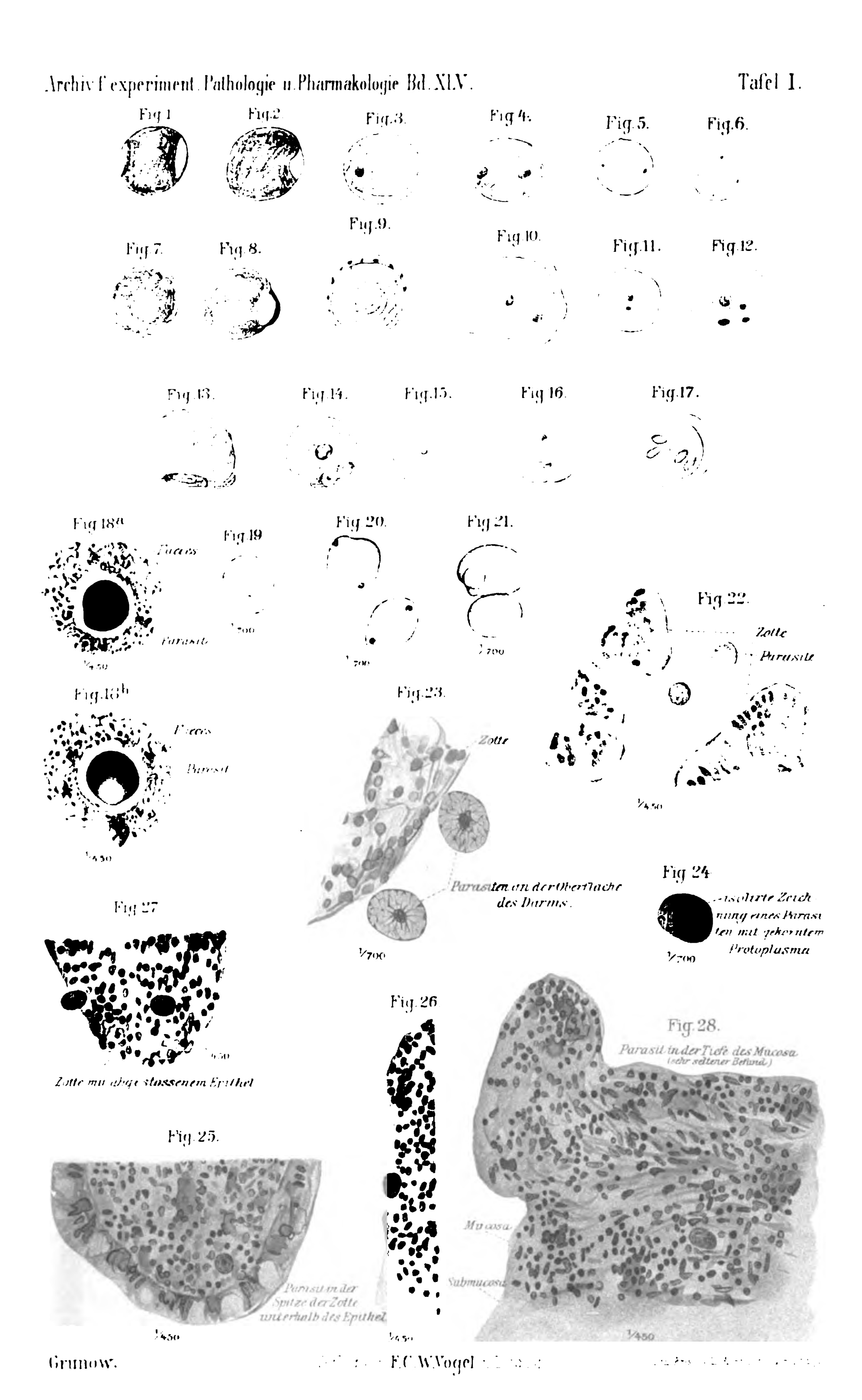
2. Sie beruht zu einem wesentlichen Theile auf einer gesteigerten Wärmeabgabe zufolge Erweiterung der peripheren Gefässe, aber es lässt sich nicht leugnen, dass unter Umständen auch eine Verringerung der Wärmebildung im Körper eintreten kann. Jedenfalls wird durch die Pikrotoxinwirkung die Regulirung zwischen Wärmebildung und Wärmeausgabe wesentlich gestört.

Die Frage, auf welche Weise das Pikrotoxin eine Verringerung der Wärmebildung zu veranlassen vermag, ist vorläufig nicht sicher zu entscheiden und wird zu ihrer Lösung noch weiterer Studien bedürfen. Man könnte entweder an eine Einwirkung auf besondere Nervencentren denken oder nur an eine Folge vasomotorischer Wirkungen, bedingt durch Contraction der arteriellen Gefässe im Inneren des Körpers. Dass gerade unsere mit dem Pikrotoxin gemachten Erfahrungen die erstere Annahme als die näherliegende erscheinen lassen, kann meines Erachtens nicht in Abrede gestellt werden, aber für jetzt ist es doch noch nicht möglich, von pharmakologischer Seite her sichere Beweise für die Existenz besonderer thermogenetischer Centren zu liefern.

Halle a. S., im Februar 1901.

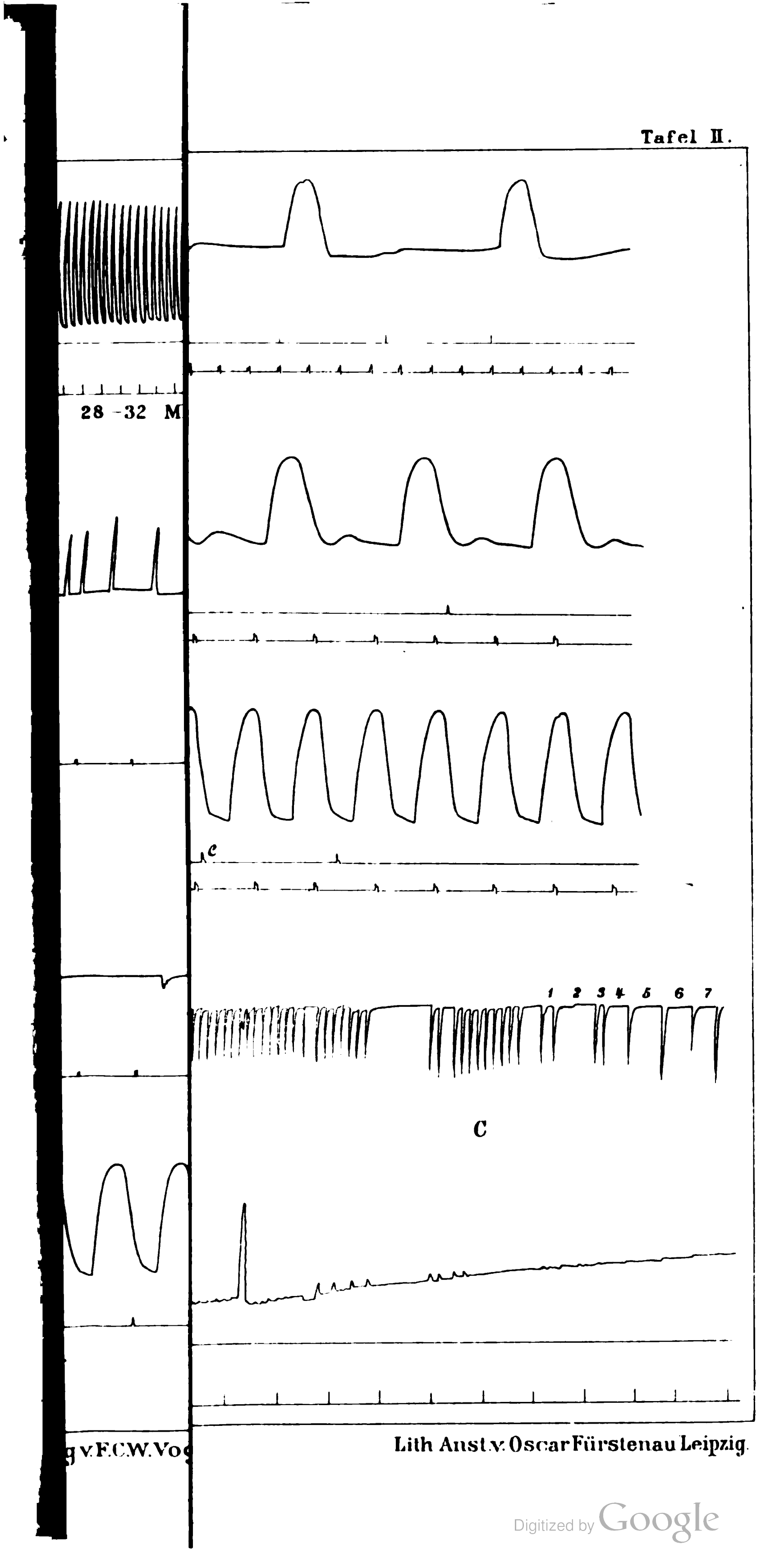
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.





Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie Bd. XLV.
Tafel I.
Fig. 1
Fig. 2
Fig. 3
Fig. 4
Fig. 5
Fig. 6
Fig. 7
Fig. 8
Fig. 9
Fig. 10
Fig. 11
Fig. 12
Fig. 13
Fig. 14
Fig. 15
Fig. 16
Fig. 17
Fig. 18a
Faeces
Parasit
1/450
Fig. 19
1/700
Fig. 20
1/700
Fig. 21
1/700
Fig. 22
Zotte
Parasit
1/450
Fig. 18b
Faeces
Parasit
1/450
Fig. 23
Zotte
Parasiten an der Oberfläche des Darms.
1/700
Fig. 24
isolirte Zeichnung eines Parasiten mit gekörntem Protoplasma
1/700
Fig. 27
1/450
Zotte mit abgestossenem Epithel
Fig. 26
1/450
Fig. 28
Parasit in der Tiefe der Mucosa
(sehr seltener Befund.)
Mucosa
Submucosa
1/450
Fig. 25
Parasit in der Spitze der Zotte unterhalb des Epithel
1/450
Grunow.
F.C.W.Vogel

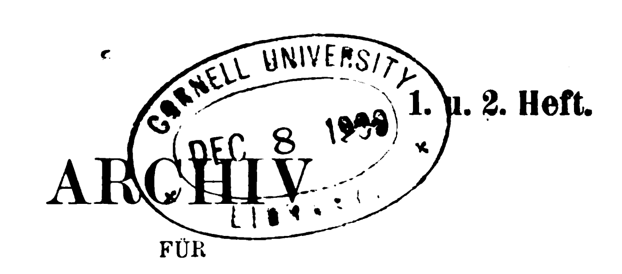
Tafel II.



g v. F. C. W. Vo

Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau Leipzig.

45. Band. 1. u. 2. Heft.



ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**
PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

Fünfundvierzigsten Bandes Erstes und Zweites Heft.
Mit 9 Abbildungen im Text.



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1900.

Ausgegeben am 23. November 1900.



ENCYKLOPÄDIE

DER

HAUT- UND GESCHLECHTS-KRANKHEITEN

Herausgegeben

von

Professor Dr. **E. Lesser** in Berlin

Bearbeitet von

Dr. H. APOLANT, Berlin. Privatdocent Dr. BARLOW, München. Dr. E. BEIER, Leipzig. Dr. BLASCHKO Berlin. Dr. BRUHNS, Berlin. Dr. BUSCHKE, Berlin. Prof. Dr. CASPARY, Königsberg. Prof. Dr. FINGER, Wien. Prof. Dr. von FREY, Würzburg. Prof. Dr. GREEFF, Berlin. Primararzt Dr. HARTTUNG, Breslau. Prof. Dr. HAVAS, Budapest. Dr. HELLER, Berlin. Oberarzt Dr. HERXHEIMER, Frankfurt a. M. Prof. Dr. HEYMANN, Berlin. Prof. Dr. JADASSOHN, Bern. Prof. Dr. JANOWSKI, Prag. Privatdocent Dr. JANSEN, Berlin. Dr. Max JOSEPH, Berlin. Dr. R. ISAAC, Berlin. Privatdocent Dr. LAEHR, Berlin. Dr. LEDERMANN, Berlin. Prof. Dr. E. LESSER, Berlin. Dr. F. LOEWENHARDT, Breslau. Prof. Dr. MRAČEK, Wien. Prosector Dr. MÜLLER, Tübingen. Geh. Med. Rath Prof. Dr. NEISSER, Breslau. Privatdocent Dr. PASCHKIS, Wien. Prof. Dr. von PETERSEN, St. Petersburg. Prof. Dr. POSNER, Berlin. Prof. Dr. RILLE, Innsbruck. Prof. Dr. RÓNA, Budapest. Dr O. ROSENTHAL, Berlin. Dr. SAALFELD, Berlin. Privatdocent Dr. SCHÄFFER, Breslau. Prof. Dr. SEIFERT, Würzburg. Dr. STERNTHAL, Braunschweig. Privatdocent Dr. ULLMANN, Wien. Hofrath Dr. VEIEL, Cannstatt. Prof. Dr. WELANDER, Stockholm. Prof. Dr. WOLFF, Strassburg. Prof. Dr. von ZEISSL, Wien. Dr. ZINSSER, Köln.



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1900

Gr. Lex.-8°. 1900. Preis: broschiert M. 30. —; gebunden M. 33. —.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 Einen Band bilden.

Preis eines Bandes 16 Mark.

Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen und Postanstalten angenommen.

Die Herren Mitarbeiter werden gebeten, die gewünschte Anzahl von **Sonderabzügen** ihrer Beiträge **auf dem Manuscript** zu bemerken und die zu ihren Arbeiten gehörigen **Abbildungen** in das Manuscript weder einzukleben noch einzuzeichnen, sondern auf **besondere** Blätter gezeichnet dem Manuscripte beizulegen.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Strassburg i. E

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

45. Band. 3. u. 4. Heft.

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I.E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN CHICAGO, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

Fünfundvierzigsten Bandes Drittes und Viertes Heft.

Mit 13 Abbildungen im Text und 1 Tafel.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1901.

Ausgegeben am 7. Februar 1901.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 Einen Band bilden.

Preis eines Bandes 16 Mark.

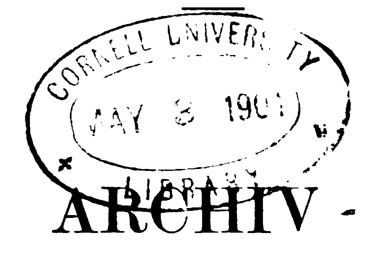
Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen und Postanstalten angenommen.

Die Herren Mitarbeiter werden gebeten, die gewünschte Anzahl von **Sonderabzügen** ihrer Beiträge **auf dem Manuscript** zu bemerken und die zu ihren Arbeiten gehörigen **Abbildungen** in das Manuscript weder einzukleben noch einzuzeichnen, sondern auf **besondere** Blätter gezeichnet dem Manuscripte beizulegen.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Strassburg i. E

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.





45. Band. 5. u. 6. Heft.

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN CHICAGO, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

Fünfundvierzigsten Bandes Fünftes und Sechstes Heft.

Mit 22 Abbildungen im Text und 4 Tafeln.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1901.

Ausgegeben am 19. April 1901.



INHALT.

Das Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 Einen Band bilden.

Preis eines Bandes 16 Mark.

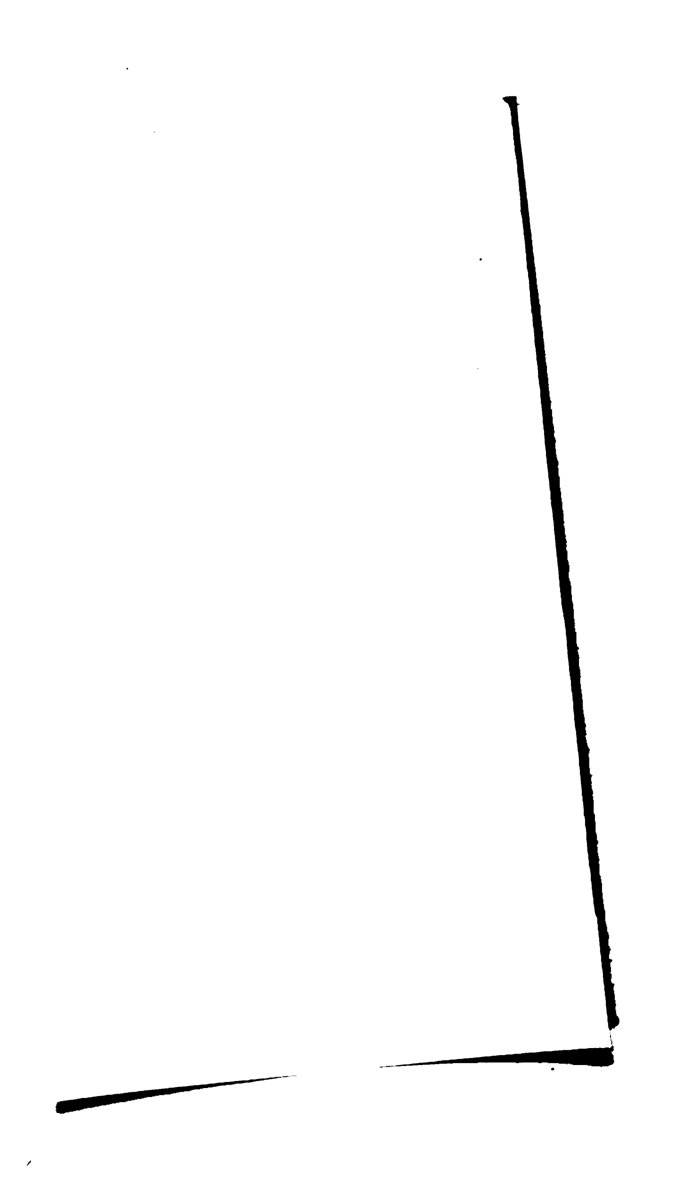
Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen und Postanstalten angenommen.

Die Herren Mitarbeiter werden gebeten, die gewünschte Anzahl von Sonderabzügen ihrer Beiträge auf dem Manuscript zu bemerken und die zu ihren Arbeiten gehörigen Abbildungen in das Manuscript weder einzukleben noch einzuzeichnen, sondern auf besondere Blätter gezeichnet dem Manuscripte beizulegen.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Strassburg i. E.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.





.60





